

(54) STABLE ORAL PREPARATION OF MACROLIDE ANTIBIOTIC SUBSTANCE
AND METHOD FOR STABILIZING THE SAME

- (11) 59-175414 (A) (43) 4.10.1984 (19) JP
(21) Appl. No. 58-49545 (22) 23.3.1983
(71) TOYO JOZO K.K. (72) MASATAKA MORISHITA(3)
(51) Int. Cl. A61K9/00, A61K31/71

PURPOSE: To prepare a stable oral preparation of a 16-membered macrolide antibiotic substance, resistant to the decomposition of the antibiotic substance caused by the allyl rearrangement reaction and demycarose reaction, by adding a specific stabilizing agent to the antibiotic substance.

CONSTITUTION: The objective oral preparation contains (A) a 16-membered macrolide antibiotic substance (e.g. SF-837, josamycin, etc.) and (B) a stabilizing agent having buffering activity or antiacid activity and exhibiting 3~10pH in an aqueous solution (e.g. neutral amino acid or its basic salt, acidic amino acid monobasic salt, etc.). The amount of the stabilizing agent is preferably 100~1,000mg per 100mg titer of the antibiotic substance. When the above preparation is added further with a dissolution accelerating agent exhibiting 2.5~4pH in an aqueous solution (e.g. monobasic organic carboxylic acid), the bioavailability of the antibiotic substance can be improved, and an oral preparation effective extremely uniformly to all persons can be obtained without lowering the stability of the antibiotic substance.

(54) PHARMACEUTICAL PREPARATION

- (11) 59-175415 (A) (43) 4.10.1984 (19) JP
(21) Appl. No. 58-50790 (22) 25.3.1983
(71) NITTO DENKI KOGYO K.K. (72) SHIYOUICHI TOKUDA(3)
(51) Int. Cl. A61K9/00//A61K31/455

PURPOSE: To obtain a pharmaceutical preparation for transcutaneous administration, capable of uniformly and continuously administering an effective amount of nifedipine through the skin, and preventing the fit of stenocardia, by adding water, a plasticizer, and nifedipine to a water-soluble polymer.

CONSTITUTION: A water-soluble polymer, preferably PVA having a molecular weight of 100,000~125,000 (3~8wt% in the preparation) or a polyacrylic acid having a molecular weight of 35,000~50,000 (2~5wt% in the preparation) is compounded with water, a plasticizer (preferably glycerol or propylene glycol) and 0.1~15wt%, preferably 0.5~10wt%, based on the whole preparation, of nifedipine. The preparation is preferably compounded further with 2~10wt% of N-methyl-2-pyrrolidone, ethanol, etc. as a dissolution agent for nifedipine, and 3~10wt% of lanolin, dimethyl sulfoxide, etc. as an absorption promoting agent.

(54) EXTERNAL PREPARATION FOR REMEDY OF KERATONOSIS OF SKIN
AND MUCOSA

- (11) 59-175416 (A) (43) 4.10.1984 (19) JP
(21) Appl. No. 58-50700 (22) 25.3.1983
(71) SUNSTAR K.K. (72) MITSUNOBU SATOU(4)
(51) Int. Cl. A61K9/08//A61K45/02

PURPOSE: To prepare an external drug having improved stability of interferon and useful as a remedy for lichen planus, leukoplakia, etc., by adding a sugar alcohol having a valency of ≥ 3 and an organic acid buffering agent to an interferon.

CONSTITUTION: An external drug containing $\geq 1 \times 10^4$ IU. per 100g of the composition, of an interferon having a titer of $\geq 1 \times 10^5$ IU is added with ≥ 15 wt%, preferably 25~70wt% of a sugar alcohol having a valency of ≥ 3 (e.g. glycerol, erythritol, sorbitol, etc.) and ≥ 0.01 mol. based on 1kg of the drug, of an organic acid buffering agent such as citrate, lactate, acetate, etc. to adjust the pH of the external drug to 3~6. The drug is applied directly to the diseased part by coating or spraying.

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59-175414

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 9/00
31/71

識別記号
ADZ

庁内整理番号
7057-4C
7169-4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)10月4日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 43 頁)

⑭ マクロライド抗生物質の安定な経口用製剤および安定化法

⑯ 特 願 昭58-49545

⑰ 出 願 昭58(1983)3月23日

⑱ 発 明 者 森下真孝
静岡県田方郡大仁町守木226の1

⑲ 発 明 者 大野勝
静岡県田方郡大仁町大仁669の

⑱ 発 明 者 住田行男
静岡県田方郡大仁町三福379の1

⑲ 発 明 者 松村隆文
三島市大場163の18

⑳ 出 願 人 東洋醸造株式会社
静岡県田方郡大仁町三福632番地の1

明 細 書

1 発明の名称

マクロライド抗生物質の安定な経口用製剤および安定化法

2 特許請求の範囲

- (1) 16員環マクロライド抗生物質経口用製剤において、16員環マクロライド抗生物質および水溶液中で pH 3 ~ 10 を呈する安定化剤の1種または2種以上を含有せしめることを特徴とする16員環マクロライド抗生物質の安定な経口用製剤。
- (2) 16員環マクロライド抗生物質が、9-ヒドロキシ系または9-アシルオキシ系16員環マクロライド抗生物質である特許請求の範囲第1項記載の経口用製剤。
- (3) 9-ヒドロキシ系または9-アシルオキシ系16員環マクロライド抗生物質が、SF-837、ジヨサマイシン、3'-O-プロピオニルロイコマイシンA₃、9,3'-ジセアセチルSF-837または9-O-プロピオニルジヨサマイ

シンである特許請求の範囲第2項記載の経口用製剤。

- (4) 安定化剤が、中性アミノ酸またはその塩基性塩、酸性アミノ酸モノ塩基性塩、塩基性アミノ酸、一価有機カルボン酸塩基性塩、多価有機カルボン酸塩基性塩、クロン酸塩基性塩、または無機塩類制酸剤である特許請求の範囲第1項記載の経口用製剤。
- (5) 安定化剤が、グリシン、アラニン、グルタミン酸モノナトリウム塩、アスパラギン酸モノナトリウム塩、ヒスチジン、クエン酸トリナトリウム塩、リン酸カルシウムである特許請求の範囲第4項記載の経口用製剤。
- (6) 16員環マクロライド系抗生物質100mg力価当り、水溶液中で pH 3 ~ 10 を呈する安定化剤が100 ~ 1000mgである特許請求の範囲第1項記載の経口用製剤。
- (7) 16員環マクロライド系抗生物質経口用製剤において、水溶液中で pH 2.5 ~ 4 を呈する溶解促進物質を含有せしめてなる特許請求の範囲

第1項の項記載の経口用製剤。

- (8) 溶解促進物質が、製膜性物質で被覆された溶解促進物質である特許請求の範囲第7項記載の経口用製剤。
- (9) 溶解促進物質が、一価有機カルボン酸、多価有機カルボン酸またはその酸性モノ塩基性塩または酸性多価無機酸モノ塩基性塩である特許請求の範囲第7項記載の経口用製剤。
- (10) 溶解促進物質が酒石酸、クエン酸、クエン酸モノナトリウム塩またはリン酸2水素ナトリウムである特許請求の範囲第9項記載の経口用製剤。
- (11) 16員環マクロライド抗生物質100mg力価当り、水溶液中でpH 2.5～4を呈する溶解促進物質が5～100mgである特許請求の範囲第7項記載の経口用製剤。
- (12) 16員環マクロライド抗生物質に水溶液中でpH 3～10を呈する安定化剤の1種または2種以上を添加せしめることを特徴とする酸性液中での16員環マクロライド系抗生物質の安定化

法。

- (13) 16員環マクロライド抗生物質が、9-ヒドロキシ系または9-アシルオキシ系16員環マクロライド系抗生物質である特許請求の範囲第12項記載の安定化法。
- (14) 9-ヒドロキシ系または9-アシルオキシ系16員環マクロライド系抗生物質が、SF-837、ジョサマイシン、3'-プロピオニルロイコマイシンA₅、9,3'-ジアセチルSF-837または9-プロピオニルジョサマイシンである特許請求の範囲第12項記載の安定化法。
- (15) 安定化剤が中性アミノ酸またはその塩基性塩、酸性アミノ酸モノ塩基性塩、塩基性アミノ酸、一価有機カルボン酸塩基性塩、多価有機カルボン酸塩基性塩、ウロン酸塩基性塩、または無機塩類制酸剤である特許請求の範囲第12項記載の安定化法。
- (16) 安定化剤が、グリシン、グルタミン酸モノナトリウム塩、アスパラギン酸モノナトリウム塩、アスパラギン酸モノナトリウム塩、ヒスチジン、

クエン酸トリナトリウム塩、リン酸カルシウム、である特許請求の範囲第15項記載の安定化法。

- (17) 水溶液中でpH 2.5～4を呈する溶解促進物質を添加してなる特許請求の範囲第11項記載の安定化法。
- (18) 溶解促進物質が、製膜性物質で被覆された溶解促進物質である特許請求の範囲第17項記載の安定化法。
- (19) 溶解促進物質が、一価有機カルボン酸、多価有機カルボン酸またはその酸性塩基性塩または酸性多価無機酸モノ塩基性塩である特許請求の範囲第17項記載の安定化法。

5. 発明の詳細な説明

本発明は、16員環マクロライド抗生物質の安定な経口用製剤および安定化法に関する。

16員環マクロライド抗生物質、例えばロイコマイシン〔Chem. Pharm. Bull., 16, 1402 (1968)〕、SF-837〔ミデカマイシン、J. Antibiot., 29, 536 (1976)〕、9,3'-ジアセチル-SF-837 (特開昭54-115389

号公報)などは、酸性処理によりアリル転位反応および脱マイカロース反応を生ずることが報告されている通り、16員環マクロライド系抗生物質は一般に酸性域では不安定である。

例えば37℃で日本薬局方第1液(pH 1.2)に、SF-837(以下、ミデカマイシンという)を溶解すると短時間のうちに分解が進行して9-デオキシ-10,12-デジエノ-9,11-ジエノ-13-ヒドロキシ-ミデカマイシン(イソ-ミデカマイシン)、デマイカロシル-ミデカマイシン、イソ-デマイカロシル-ミデカマイシンを副生してなる不安定なものであつた。また9-プロピオニルジョサマイシンの場合には、第1液との接触時間25分程度にて9-プロピオニルジョサマイシンの50%が分解してジョサマイシン、イソジョサマイシン、デマイカロシル-ジョサマイシン、イソ-デマイカロシル-ジョサマイシン、9-プロピオニル-デマイカロシル-ジョサマイシンを副生するものであつた。さらにジョサマイシン(ロイコマイシンA₅)の場合にも、第1液との接触

により、ジョサマイシンはすみやかに分解してイソジョサマイシン、デマイカロシルージョサマイシン、イソデマイカロシルージョサマイシンを副生するものであつた。これらのことから、16員環マクロライド抗生物質の経口用製剤において、経口投与後胃液中でも同様の分解が起ることが推測される。

そこで本発明者らは16員環マクロライド抗生物質の酸性域の水溶液中での分解防止のために鋭意研究した結果、全く意外にも、中性アミノ酸またはその塩基性塩、酸性アミノ酸モノ塩基性塩、塩基性アミノ酸、一価有機カルボン酸塩基性塩、多価有機カルボン酸塩基性塩、ウロン酸塩基性塩、無機塩類制酸剤などの水溶液中で、pH 3～10を呈する緩衝作用を有するかまたは制酸性作用を有する物質を安定化剤として添加することにより良好にアрил転位反応や脱マイカロース反応による分解を防止し、16員環マクロライド抗生物質を安定化し得ることを見出しした。しかしまた16員環マクロライド抗生物質は中性～アルカリ性域で

は安定化されるものの溶解せず、析出するためにその経口用製剤の製剤化における生物学的利用率(Bioavailability)が低下する欠点があつた。一般に水に難溶性で、酸性域で不安定な医薬化合物は、微粉化などにより溶解性を向上させれば、胃液中での分解を生じ、その生物学的利用率は低下するものであつた〔Am.J.Pharm., 135, 78 (1963)〕。また生物学的利用率の向上を計る方法として、医薬化合物を誘導体となし、胃液中での溶解度を低下せしめて胃液中での分解を抑え、かつ誘導体とすることによる分配係数の違いを利用してなる方法〔Chem.Pharm.Bull., 11, 1099 (1962)〕や14員環マクロライド抗生物質であるエリスロマイシンのように腸溶性製剤として胃液中での溶解を阻止し、十二指腸以下の部分で溶解されて生物学的利用率を向上せしめる方法も知られている。

本発明者らはミデカマイシン、ジョサマイシン、3'-プロピオニルロイコマイシンA₉、9-プロピルジョサマイシンや9,3'-ジアセチルミデカ

マイシンなどの塩基性16員環マクロライド抗生物質の吸収性に關係する溶出率に關して研究した結果、これらの16員環マクロライド抗生物質は生理食塩水中では15%以下の溶出率しか示さず、またpH 4～5の弱酸性水溶液においても50%程度以下の溶出率しか示さない。特に9,3'-ジアセチルミデカマイシンにおいてはpH 4～5の弱酸性水溶液でも10%以下の溶出率しか示さないものであつた。ところが16員環マクロライド抗生物質は前記の通り酸性域では不安定であるがpH 1.2～3の酸性水溶液においては、9,3'-ジアセチルミデカマイシンの場合を除いて、95%以上の良好な溶出率を示し、また9,3'-ジアセチルミデカマイシンもpH 1.2～2.5の酸性水溶液では95%以上の良好な溶出率を示すものであつた。これらのことからこれら16員環マクロライド抗生物質はpH 4～5付近で急激に溶解度が減少し、その生物学的利用率が低下することを知り、さらに研究した結果、これらの16員環マクロライド抗生物質と水溶液中でpH 3～10を呈する安定化

剤を含有する分解を防止した安定な製剤の組成物中に一価有機カルボン酸、多価有機カルボン酸またはその酸性を示すモノ塩基性塩(酸性モノ塩基性塩)、または酸性多価無機酸モノ塩基性塩の水溶液中でpH 2.5～4を呈する物質を溶解促進物質として用いることにより、16員環マクロライド抗生物質の安定性を損うことなく、かつ個体差の著しく少ない生物学的利用率を改善せしめた良好な経口用製剤が得られることを知つた。

さらに本発明者らは、これらの溶解促進物質を公知の被覆方法、例えばマイクロカプセル化技術により製膜性物質にて被覆せしめ、この製膜性物質で被覆された溶解促進物質を用いることにより、より16員環マクロライド抗生物質の力価が安定化された良好な経口用製剤が得られることを知つた。

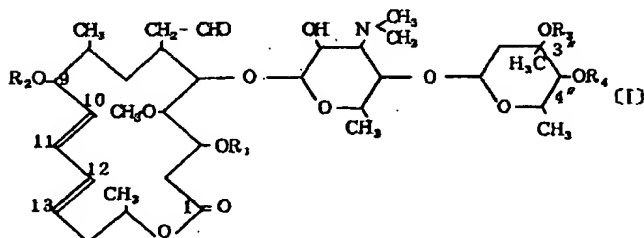
本発明は、上記の知見に基くもので、16員環マクロライド抗生物質経口用製剤において、16員環マクロライド抗生物質および水溶液中でpH 3～10を呈する安定化剤の1種または2種以上を含

有せしめることを特とする安定な16員環マクロライド抗生物質経口用製剤、およびこの製剤に水溶液中でpH 2.5～4を呈する溶解促進物質を含有せしめてなる経口用製剤、さらに16員環マクロライド抗生物質に水溶液中でpH 3～10を呈する安定化剤の1種または2種以上を添加せしめることを特徴とする酸性水溶液中での16員環マクロライド抗生物質の安定化法である。本発明は16員環マクロライド抗生物質の経口用製剤における安定化および安定化された製剤を得ることを目的とし、さらに安定化された製剤においても個体差の少ない、良好な生物学的利用率を示す優れた製剤を得ることを目的とするものである。

まず本発明で対象とする16員環マクロライド抗生物質としては、少なくとも9-ヒドロキシ-10,12-ジエノ基を分子内に有する9-ヒドロキシ系16員環マクロライド抗生物質、少なくとも9-アシルオキシ-10,12-ジエノ基を分子内に有する9-アシルオキシ系16員環マクロライド抗生物質や少なくとも塩基性糖例えばマイカミノ

ースと中性糖例えばマイカロースとが分子内にてエーテル結合した基を有する16員環マクロライド抗生物質が挙げられる。この9-ヒドロキシ系16員環マクロライド抗生物質は酸性域でアリル転位反応により9-デオキシ-10,12-デジエノ-9,11-ジエン-13-ヒドロキシ化、即ちイン化の防止の目的対象となり、また9-アシルオキシ系16員環マクロライド抗生物質は酸性域における9-デアシル化によつて生成する9-ヒドロキシ系16員環マクロライド抗生物質のイン化防止の目的対象となる。さらにマイカロース基を有する16員環マクロライド抗生物質は酸性域で脱マイカロース反応によるデマイカロシル16員環マクロライド抗生物質への分解防止の目的対象となるものである。またこれらの両基を有する16員環マクロライド抗生物質を対象とする場合にはイン化の防止およびデマイカロシル16員環マクロライド抗生物質への分解の防止の両効果を奏することを目的として使用できるものである。また従来より16員環マクロライド抗生物質

は種々知られており〔例えば「抗生物質大要」第2版第124～133頁参照 東京大学出版会1977年4月第2版発行〕、以下に本発明において特に好ましい対象としてのマイカロース基を有する9-ヒドロキシ系16員環マクロライド抗生物質または9-アシルオキシ系16員環マクロライド抗生物質を下記一般式〔I〕にて示すが、これらは特に限定するものではない。



また一般式〔I〕で表わされる塩基性16員環マクロライド抗生物質の構造式における置換基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 の例示は以下に挙げるもので、 R_1 、 R_2 、 R_3 はいずれも水素原子または低級アルカノイル基を示し、また R_4 は低級アルカノイル基を示す

が、何んらこれらに限定されるものではない。

| 16員環マクロライド抗生物質名 | R_1 | R_2 | R_3 | R_4 |
|-----------------------|------------------|-------|-------|--|
| ロイコマイシンA ₁ | -H | -H | -H | $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ |
| ロイコマイシンA ₂ | $-\text{COCH}_3$ | -H | -H | $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ |
| ジヨサマイシン | " | " | " | " |
| YL-704A ₄ | " | " | " | " |
| ロイコマイシンA ₄ | $-\text{COCH}_3$ | -H | -H | $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| ロイコマイシンA ₅ | -H | -H | -H | $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| ロイコマイシンA ₆ | $-\text{COCH}_3$ | -H | -H | $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ |
| YL-704B ₃ | " | " | " | " |
| ロイコマイシンA ₇ | -H | -H | -H | $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ |
| ロイコマイシンA ₈ | $-\text{COCH}_3$ | -H | -H | $-\text{COCH}_3$ |
| ロイコマイシンA ₉ | -H | -H | -H | $-\text{COCH}_3$ |

| | | | | | | | | | |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|---|----|-------------------------------------|---|--|
| YL-704A ₁ | -COCH ₂ CH ₃ | -H | -H | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ | 9-アセチルロイ コマイシンA ₉ | H- | CH ₃ CO | H- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| SF-837A ₂ | -COCH ₂ CH ₃ | -H | -H | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ | 9-プロピオニル ロイコマイシンA ₉ | H- | CH ₃ CH ₂ CO- | H- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| エスピノマイシンA ₉ | -COCH ₂ CH ₃ | -H | -H | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ | 3"-アセチルロイ コマイシンA ₉ | H- | H- | CH ₃ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| SF-837 (=SF-837A ₁) | -COCH ₂ CH ₃ | -H | -H | -COCH ₂ CH ₃ | 9,3"-ジアセチ ルロイコマイシン A ₉ | H- | CH ₃ CO- | CH ₃ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| YL-704B ₂ | " | " | " | " | 9-プロピオニル 3"-アセチルロイ コマイシンA ₉ | H- | CH ₃ CH ₂ CO- | CH ₃ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| エスピノマイシンA ₉ | " | " | " | " | 9-アセチル-3" -プロピオニルロイ コマイシンA ₉ | H- | CH ₃ CO- | CH ₃ CH ₂ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| YL-704C ₂ | -COCH ₂ CH ₃ | -H | -H | -COCH ₂ CH ₃ | 9,3"-ジプロピ オニルロイコマイ シンA ₉ | H- | CH ₃ CH ₂ CO- | CH ₃ CH ₂ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| エスピノマイシンA ₉ | " | " | " | " | 3"-アセチルロイ コマイシンA ₉ | H- | H- | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 9-プロピオニルロイ コマイシン (9-プロピ オニルロイコマイシンA ₉) | -COCH ₂ CH ₃ | CH ₃ CH ₂ CO- | -H | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ | 9-アセチル-3" -アセチルロイコ マイシンA ₉ | H- | CH ₃ CO- | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 9,3"-ジアセチル SF-837 | -COCH ₂ CH ₃ | CH ₃ CO- | CH ₃ CO- | -COCH ₂ CH ₃ | 9-プロピオニル 3"-アセチルロイ コマイシンA ₉ | H- | CH ₃ CH ₂ CO- | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 3"-プロピオニルロイ コマイシンA ₉ | -H | -H | CH ₃ CH ₂ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ | | | | | |

| | | | | |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| 9-アセチルロイ コマイシンA ₉ | -COCH ₂ CH ₃ | CH ₃ CH ₂ CO- | -H | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 3"-アセチルロイ コマイシンA ₉ | -COCH ₂ CH ₃ | -H | CH ₃ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 9,3"-ジアセチ ルロイコマイシンA ₉ | -COCH ₂ CH ₃ | CH ₃ CO- | CH ₃ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 3"-プロピオニル ロイコマイシンA ₉ | -COCH ₂ CH ₃ | -H | CH ₃ CH ₂ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 9-アセチル-3" -プロピオニルロイ コマイシンA ₉ | -COCH ₂ CH ₃ | CH ₃ CO- | CH ₃ CH ₂ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 9,3"-ジプロピ オニルロイコマイ シンA ₉ | -COCH ₂ CH ₃ | CH ₃ CH ₂ CO- | CH ₃ CH ₂ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 9-アセチル-3" -アセチルロイ コマイシンA ₉ | -COCH ₂ CH ₃ | CH ₃ CO- | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 9-プロピオニル 3"-アセチルロイ コマイシンA ₉ | -COCH ₂ CH ₃ | CH ₃ CH ₂ CO- | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO- | -COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |

上記の如々の16員環マクロライド抗生物質は、
対象として好ましい化合物の例示であり、これら

の化合物のほか、一般式〔I〕に示される構造
式の代りに、その9位のR₂O-基の部分構造がカル
ボニル基として示される構造式にて示される化
合物や12、13位二重結合基の代りにエポキシ
基として示される構造式にて示される化合物が前
記のマイカロース基を有する16員環マクロライ
ド抗生物質の範疇のものとして挙げられる。さら
に例えば一般式〔I〕に示される16員環マク
ロライド抗生物質の16員環核であるアグリコンに
置換されている-CH₂CHO基のホルミル基を種々の
化学的手段にて誘導体となした化合物やアグリコ
ンに置換基を有した種々の塩基性16員環マク
ロライド抗生物質も本発明の対象として包含され
るものである。

次に、本発明に使用される水溶液中でpH3～
10を呈する安定化剤としては、緩衝作用を有する
かまたは制酸性作用を有する物質で水溶液中で
pH3～10を呈するものであればよく、特にpH
5.5～6.5を呈するものが好ましく例えば中性ア
ミノ酸またはその塩基性塩、酸性アミノ酸塩基性

塩、塩基性アミノ酸、有機カルボン酸塩基性塩、多価有機カルボン酸塩基性塩、ウロン酸塩基性塩または無機塩類制酸剤などが挙げられる。中性アミノ酸またはその塩基性塩としては、例えば、グリシン、アラニン、アミノ酪酸、プロリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、スレオニン、セリン、バリン、またはそれらのアルミニウム塩例えばグリシン・アルミニウム塩（アルミニウム・グリシネート）が挙げられ、特に pH 5.5~6.5 を呈するグリシン、アラニン、が好ましい。また酸性アミノ酸塩基性塩としては、例えばグルタミン酸、アスパラギン酸のモノナトリウム塩、モノカリウム塩またはマグネシウム塩などのモノ塩基性塩が挙げられ、特にグルタミン酸モノナトリウム塩またはアスパラギン酸モノナトリウム塩が好ましい。塩基性アミノ酸としては、例えばアルギニン、グルタミン、アスパラギン、シトルリン、トリプトファン、ヒスチジンなどが挙げられ、特にヒスチジンが好ましい。一価有機カルボン酸塩基性塩としては、例えば酢酸、プロピオン酸など

の飽和一価有機カルボン酸、アクリル酸、クロトン酸、ビニル酢酸などの不飽和一価有機酸、乳酸、ビルビン酸、グリセリン酸、アセト酢酸などのその他の一価有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩やアルミニウム塩などの塩基性塩が挙げられる。多価有機カルボン酸塩基性塩としては、例えばシユウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸などの飽和多価有機カルボン酸、マレイン酸、フマル酸などの不飽和多価有機カルボン酸、メソシユウ酸、リンゴ酸、オキサロ酢酸、クエン酸などのその他の多価有機カルボン酸のモノ、ジ、トリナトリウム塩、ヤカリウム塩マグネシウム塩、カルシウム塩やアルミニウム塩が挙げられ、特にクエン酸トリナトリウム塩が好ましい。ウロン酸塩基性塩としては、例えばグルクロン酸やガラクトロン酸またはその重合体であるアルギン酸、ヘプチン酸などのナトリウム塩やジヒドロキシアルミニウムアミノアセテートアルギン酸ナトリウム塩などが挙げられる。また無機塩類制酸剤としては、例えば

リン酸水素カルシウム、リン酸水素2ナトリウム、リン酸水素2カリウム、リン酸水素マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸アルミニウム、炭酸マグネシウム、メタケイ酸カリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸ナトリウム、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム・ピスマス、酸化マグネシウム、水酸化アルミナ・マグネシウム、過酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、合成ヒドロタルファイト、リン酸アルミニウム、などが挙げられ、特にリン酸カルシウムが好ましい。またこれらの安定化剤は1種または2種以上を混合して用いてもよいものである。

さらに水溶液中で pH 3~10 を呈する安定化剤の使用量としては、例えば16員環マクロライド抗生物質100mg力価当り10mg以上用いればよく、好ましくは50mg以上であり、製剤化に当り、

100~1000mg用いればよい。

さらに本発明の16員環マクロライド抗生物質の安定化法について詳しく述べれば、例えばまず前記の種々の16員環マクロライド抗生物質、例えばミデカマイシン、3'-プロピオニルロイコマイシンA₈、ジヨサマイシンなどの9-ヒドロキシ系16員環マクロライド抗生物質や、9,3'-ジアセチルミデカマイシン、9-プロピオニルジヨサマイシン、などの9-アシルオキシ系16員環マクロライド抗生物質を日本薬局方第1液（pH 1.2）の酸性溶液に加えて放置する。この場合には、9-ヒドロキシ系16員環マクロライド系抗生物質は短時間のうちに分解してイソ体、デマイカロシル体やイソ-デマイカロシル体を副生し、また9-アシルオキシ系16員環マクロライド抗生物質は9-デアシル体、9-デアシル-イソ体、デマイカロシル体、9-デアシル-デマイカロシル体、9-デアシル-イソ-デマイカロシル体を副生するものであつて、これらを用いた16員環マクロライド抗生物質の残存率は極めて悪いものである。

これらの安定化のためには、用いる酸性溶液にあらかじめ、水溶液中で pH 3 ~ 10 を呈する安定化剤を適宜量添加せしめることにより簡便に改善される。例えば用いる酸性溶液が pH 1.2 の場合に、該安定化剤の添加によりその pH 値を約 2 付近となすことにより用いた 16 員環マクロライド抗生物質の約 70 % 以上が安定に残存し、また pH 値を約 2.5 付近となすことにより約 80 % 以上が安定に残存し、さらに pH 値を約 3 付近となすことにより約 90 % 以上が安定に残存するものであり、このように該安定化剤を過剰に用いることは何んら安定化に悪影響を与えるものではなく、安定化の率の目的に応じて適宜量の該安定化剤の使用量を決定すればよいものである。さらにこれらのことから製剤化に当つても、該安定化剤の使用量も、安定化の率の目的に応じて適宜量用いればよいものであつて、特に限定するものではない。例えば 16 員環マクロライド抗生物質の経口用製剤において、1 回 1 錠投与用 1 錠 50 ㎎ 力価の錠剤の場合には 1 錠中 150 ㎎ 以上、特に好ましくは 200

~ 1000 ㎎ の該安定化剤を含有せしめればよい。また例えば 1 回 2 錠投与用 1 錠 100 ㎎ 力価の錠剤の場合には 1 錠中 50 ㎎ 以上、特に好ましくは 150 ~ 500 ㎎ の該安定化剤を含有せしめればよく、さらに 1 回 1 錠投与用 1 錠 200 ㎎ 力価の錠剤の場合には 1 錠中 150 ㎎ 以上、特に好ましくは 200 ~ 1000 ㎎ の該安定化剤を含有せしめればよく、また 1 回 2 錠投与用 1 錠 200 ㎎ 力価の錠剤の場合には 1 錠当り 50 ㎎ 以上、特に好ましくは 150 ~ 500 ㎎ の該安定化剤を含有せしめればよい。このように 1 回投与当り、総量的に 100 ㎎ 以上、特に好ましくは 150 ~ 1000 ㎎ の該安定化剤を含有せしめるように製剤設計すればよいものである。さらにこの安定化剤の使用量は例示であつて、これらの量以上に用いることを何んら限定するものではなく、さらに散剤、顆粒剤、カプセル剤、細粒剤、ドライシロップ剤などの経口用製剤の設計においては前記と同量または過剰量を含有せしめてなるものである。

さらにこのような 16 員環マクロライド抗生物

質経口用製剤において、安定化のみならず、好ましくは安定化の条件下 16 員環マクロライド抗生物質の吸収性を改善せしめてその生物学的利用率を向上せしめるものであるが、そのために用いる添加剤としては水溶液中で pH 2.5 ~ 4 を呈する溶解促進物質が用いられる。この水溶液中で pH 2.5 ~ 4 を呈する溶解促進物質としては、例えば、一価有機カルボン酸、多価有機カルボン酸またはその酸性モノ塩基性塩や酸性多価無機酸モノ塩基性塩が挙げられる。さらに詳しくは、例えば一価有機カルボン酸としては酢酸、プロピオン酸などの飽和有機カルボン酸、アクリル酸、クロトン酸、ビニル酢酸などの不飽和有機カルボン酸、乳酸、ビルビン酸、グリセリン酸、アセト酢酸などのヒドロキシまたはカルボニルカルボン酸などが挙げられ、また多価有機カルボン酸またはその酸性モノ塩基性塩としてはシュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸などの飽和多価有機カルボン酸、マレイン酸、フマル酸などの不飽和多価有機カルボン酸、酒石酸、リ

ンゴ酸、メソジウ酸、オキサロ酢酸、クエン酸などのヒドロキシまたはカルボニル多価有機カルボン酸、クエン酸モノナトリウム塩、クエン酸モノカリウム塩のモノ塩基性塩などが挙げられ、酸性多価無機酸モノ塩基性塩としてはリン酸 2 水素ナトリウム、リン酸 2 水素カリウムなどが挙げられ、これらの 1 種または 2 種以上の混合物を用いればよい。これらの溶解促進物質の内、特に水溶液中で pH 3 ~ 4 を呈するものが好ましく、例えば酒石酸、クエン酸、クエン酸モノナトリウム塩やリン酸 2 水素ナトリウムが好適な例として挙げられる。またこの水溶液中で pH 2.5 ~ 4 を呈する溶解促進物質の使用量について詳しく述べれば、例えば主薬として 3'-プロピオニルロイコマイシン A₅ 100 ㎎ 力価、安定化剤としてグリシン 170mg および溶解促進物質としてのクエン酸 0 ㎎ (無添加)、10 ㎎、20 ㎎、30 ㎎、40 ㎎ を各々含有する錠剤において、その 5 錠をビーグル犬に経口投与した結果、クエン酸 0 ㎎ の錠剤での AUC (area under a blood level versus time curve)

は11.8 μg 力価・hr/mlで、またクエン酸10mgの錠剤で12.3 μg 力価・hr/ml、クエン酸20mgの錠剤で17.0 μg 力価・hr/ml、クエン酸30mgの錠剤で20.5 μg 力価・hr/mlで、クエン酸40mgの錠剤で20.9 μg 力価・hr/mlであり、ほぼ1錠当たりクエン酸30mg以上の使用量にて良好な血中濃度を示す吸収性を奏するものである。また3'-プロピオニルロイコマイシンA₂200mg力価、グリシン340mgを40mlの生理食塩水に水120mlを加えた媒体に、クエン酸無添加の場合のpH値を測定した結果、pH 5.87を示し、またクエン酸10mg添加の場合にはpH 5.51を示し、クエン酸20mg添加の場合にはpH 5.18を示したものであるが、いずれも3'-プロピオニルロイコマイシンA₂の溶出率は60%以下であるに対し、クエン酸40mg添加時のpH 4.35、クエン酸60mg添加時のpH 4.10、クエン酸80mg添加時のpH 3.95の如くクエン酸添加量が40mg以上においてその溶出率は95%以上を示すものであり、一般に良好な吸収性を奏せしめるに当つては溶出率の良

好なpH値とせしめることが必要であり溶解促進物質の使用により添加時のpH値が約4~3.5程度になるように溶解促進物質の使用量を決定すればよい。これらのことから、この溶解促進物質の使用量としては、16員環マクロライド系抗生物質100mg力価当たり、5mg以上使用することにより16員環マクロライド抗生物質の吸収性は改善され、好ましくは5~400mgの使用量であり、製剤化に当つては5~100mg用いられればよい。またこの溶解促進物質、例えば酒石酸、クエン酸などは1回投与における総量として40~100mg程度の使用量が特に好ましい。即ち1回1錠投与の場合には1錠中40~100mg程度を含有せしめればよく、また1回2錠投与の場合には1錠中20~50mg程度を含有せしめればよく、さらに散剤、顆粒剤、カプセル剤、細粒剤やドライシロップ剤などの経口用製剤においても例えば1回200mg力価投与の16員環マクロライド抗生物質に対して40~100mg程度を用いることが特に好ましい。さらにこれらの溶解促進物質は、こ

れを芯物質として製膜生物質で被覆せしめてなるマイクロカプセル化技術により被覆せしめたものとして用いることがその製剤の保存時に好適である。

この溶解促進物質を製膜性物質で被覆するに当り、用いられる製膜性物質は、生体内にとつて無毒性で、かつ生体内で溶解または分解されるか、生体内で半透性を示して溶解促進物質を放出し得るものであればよい。この製膜性物質としては、エチルセルロースやプロピルセルロースなどのアルキルセルロース、セルロースアセテート、セルロースプロピオネイトやオイドラギットRS(商品名)、オイドラギットRL(商品名)、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの高分子物質が挙げられ、特に好ましくはエチルセルロースが挙げられる。例えば製膜性物質を溶解する溶媒を用いてその均一な溶液を調整し、これに芯物質となる溶解促進物質を加え、次いでこの液を液滴状でカプセル化媒体液に加えて脱溶媒して

製膜性物質で被覆した溶解促進物質を得ればよい。この技術は、通常マイクロカプセル化技術としてよく用いられるもので、用いる溶媒、カプセル化媒体、脱溶媒の要件において相分離法、液中硬化被覆法、液中乾燥法として区別され、これらの方法を用いることができる。例えばメタノール、エタノールやアセトンなどの溶媒に製膜性物質を溶解し、さらにこれに芯物質たる溶解促進物質を加え、これをシリコーン油または流動パラフィンに乳化分散せしめ、しかる後溶媒を除去せしめて溶解促進物質を芯物質として被覆形成せしめた液中乾燥法によるマイクロカプセル化法が利用できる。また別の被覆方法としては、例えばシクロヘキサンの加温条件下の製膜性物質の溶解性を冷却時の溶解性の差を利用してそのときに芯物質として加えた溶解促進物質の表面上に冷却下にて析出被覆せしめた相分離手段を用いて得てもよい。さらに公知の種々のマイクロカプセル化技術に於いて、溶解促進物質の10~500ミクロン程度の粒子を芯物質として用いる方法を利用できるものであ

る。また本発明で用いられる製膜性物質で被覆された溶解促進物質において、製膜性物質と溶解促進物質の比率としては製膜性物質1重量部当り溶解促進物質0.5～9重量部程度、好ましくは1～5重量部程度である。この製膜性物質で被覆された溶解促進物質の使用量としては、含有されている溶解促進物質の量に基いて決定すればよい。さらにこの被覆された溶解促進物を製剤化に当つて用いる場合、被覆されていない溶解促進物質を用いる場合に比べて、より長期間にわたつて16員環マクロライド抗生物質の力価を安定に保つものである。

次いで目的とする安定な16員環マクロライド抗生物質経口用製剤を得るに当つては、公知の錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、細粒剤やドライシロップ剤などの通常の経口用製剤の技術を用いて行なえばよい。例えば錠剤を得るに当つて対象とする16員環マクロライド抗生物質の一定量に、前記の安定化剤、溶解促進剤または被覆した溶解促進物質を一定量および賦形剤、例えば乳糖、白

糖、ブドウ糖、デンプン、微結晶セルロースなど、炭酸カルシウムなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムやステアリン酸カルシウムなどの滑沢剤、アラビアゴム液、ブドウ糖液、トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、ヒドロキシプロピルメチルセルロース液やアルギン酸ナトリウム液などの結合剤や結合性のための水またはエタノールなどを適宜選択して乾式法または湿式法によつて錠剤となせばよい。一般に、小児用経口用製剤としては1回投与50～100mg力価として製剤化すればよく、また成人用経口用製剤としては1回投与200～400mg力価として製剤化すればよい。このようにして得られた経口用製剤は胃液中における酸性条件下でもその16員環マクロライド抗生物質は安定であり、かつ個人差の著しく少ない、生物学的利用率の高い優れたものである。

次いで本発明の実施例を挙げて具体的に説明するが、本実施例は何んら本発明における16員環マクロライド抗生物質の範囲、安定化剤や溶解促進物質の種類、使用量を限定するものではない。

実施例1：ミデカマイシンの安定化

ミデカマイシン200mgを日本薬局方第一液(pH1.2)40mlに氷冷下溶解した。この際安定化剤としてグリシン150～900mg(ただし対照としてはグリシンを用いない)を添加溶解せしめた。次いで、これを37℃恒温槽に保存後、経時的(15分、30分、60分)に3mlをサンプリングした。その後この溶液を10%w/w炭酸ナトリウム水溶液4mlを用いて、pH9～10とし、酢酸エチル10mlで3回抽出した。この抽出液を減圧濃縮後、残渣を1mlのクロロホルムに溶解し、その2μl(重量換算約30μg)をシリカゲル薄層板(Merck art. 5715)にチャージし展開溶媒クロロホルム：メタノール：酢酸：水=79:7:7:1およびベンゼン：酢酸エチル：メタノール=11:4:1で展開し、その薄層板上におけるミデカマイシンおよびその分解物の各スポットの相対比率をデンストメーター(波長232nmを用いた)で求めた。

その結果は、第1図に示す通りで、第1図中◎

ー◎は対照(グリシンを用いない場合)としてのミデカマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また△-△は経時変化中に分解して生じた9-デオキシ-10,12-デジエノ-9,11-ジエン-13-ヒドロキシ-ミデカマイシン(イソ-ミデカマイシン)の生成比率を示し、X-Xは経時変化中に生じたデマイカロシル-ミデカマイシンの生成比率を示し、○-○は経時変化中に分解して生じた、9-デオキシ-10,12-デジエノ-9,11-ジエン-13-ヒドロキシ-デマイカロシル-ミデカマイシン(イソ-デマイカロシル-ミデカマイシン)の生成比率の曲線を示す。

第1図に示す通り、ミデカマイシンは、胃液と同等のpH値を示す第1液中では極めて不安定なもので、例えば第1液との接触時間30分後にミデカマイシンの残存量は45%にすぎず、55%はその分解物となり、また60分後にミデカマイシンの残存量は35%にすぎず、65%はその分解物となつたものである。またこのミデカマイ

シンの代りに市販のミデカマイシンカプセルを用いて、以下同様の操作を行なった場合も、第1図に示す通りとほとんど同一の結果を示した。

これに対して、本発明として示す安定化剤としてのグリシンを用いた場合、ミデカマイシンは良好に安定化されるもので、第1図中▲-▲はグリシン150mgを用いたとき(この時のpH値は1.7を示した)のミデカマイシンの安定化曲線を示し、また■-■はグリシン300mgを用いたとき(pH値は2.3を示した)のミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに○-○はグリシン350mgを用いたとき(pH値は2.36を示した)のミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに★-★はグリシン400mgを用いたとき(pH値2.5を示した)のミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらにまた◆-◆はグリシン900mgを用いたとき(pH値2.96を示した)のミデカマイシンの安定化曲線を示したものである。

本発明において、グリシン150mg(▲-▲)を用いたときの安定化は対照に比べて、50mg安

定性が改善されたものであり(30分値)、さらにグリシンをより多く使用することにより、ミデカマイシンの分解をほとんど生じないまでに安定化せしめるものであつた。

実施例2

実施例1のグリシンの代りに安定化剤として、リン酸カルシウム150~400mgを用いて以下実施例1と同様の操作でミデカマイシンの安定性を検討した。

その結果は、第2図に示す通りで第2図中◎-◎は対照(リン酸カルシウムを用いない場合)としてのミデカマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第2図中▲-▲は、リン酸カルシウム150mgを用いたとき(pH値は1.69を示した)のミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに■-■はリン酸カルシウム250mgを用いたとき(pH値は2.25を示した)のミデカマイシンの安定化曲線を示しさらに○-○はリン酸カルシウム300mgを用いたとき(pH値は2.69を示した)のミデカマイシンの安定化曲線を示し、さ

らにまた★-★はリン酸カルシウム400mgを用いたとき(pH値3.19を示した)のミデカマイシンの安定化曲線を示したものである。

この結果ミデカマイシンは、リン酸カルシウムを用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例3

実施例1のグリシンの代りに、安定化剤としてクエン酸トリナトリウム塩を150~300mgを用いて、以下実施例1と同様の操作でミデカマイシンの安定性を検討した。

その結果は、第3図に示す通りで第3図中◎-◎は対照(クエン酸トリナトリウム塩を用いない場合)としてのミデカマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第3図中▲-▲は、クエン酸トリナトリウム塩150mgを用いたとき(pH値は1.67を示した)のミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに■-■はクエン酸トリナトリウム塩225mgを用いたとき(pH値は2.36を示した)のミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに—はクエン酸トリナトリウム

塩250mgを用いたとき(pH値は2.71を示した)のミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらにまた★-★はクエン酸トリナトリウム塩300mgを用いたとき(pH値は3.30を示した)のミデカマイシンの安定化曲線を示したものである。

この結果ミデカマイシンはクエン酸トリナトリウム塩を用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例4

実施例1のグリシンの代りに、安定化剤としてL-アスパラギン酸モノナトリウム塩(以下、Asp·Naという)200~500mgを用いて、以下実施例1と同様の操作でミデカマイシンの安定性を検討した。

その結果は、第4図に示す通りで第4図中◎-◎は対照(Asp·Naを用いない場合)としてのミデカマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第4図中▲-▲は、Asp·Na200mgを用いたとき(pH値は1.73を示した)のミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに■-■はAsp·

Na 300 ㊦を用いたとき (pH 値は 2.16 を示した) のミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに ●—● は Asp·Na 400 ㊦を用いたとき (pH 値は 2.62 を示した) のミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらにまた ★—★ は Asp·Na 500 ㊦を用いたとき (pH 値は 3.02 を示した) のミデカマイシンの安定化曲線を示したものである。

この結果ミデカマイシンは Asp·Na を用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例 5

実施例 1 のグリシンの代りに、安定化剤として L-グルタミン酸モノナトリウム塩 (以下、Glu·Na という) 200~500 ㊦を用いて、以下実施例 1 と同様の操作でミデカマイシンの安定性を検討した。

その結果は、第 5 図に示す通りで第 5 図中 ◎—◎ は対照 (Glu·Na を用いない場合) としてのミデカマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第 5 図中 ▲—▲ は、Glu·Na 200 ㊦を用いたとき (pH 値は 1.70 を示した) のミデカ

マイシンの安定化曲線を示し、さらに図一圖は Glu·Na 300 ㊦を用いたとき (pH 値は 2.16 を示した) のミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに ●—● は Glu·Na 400 ㊦を用いたとき (pH 値は 2.65 を示した) のミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらにまた ★—★ は Glu·Na 500 ㊦を用いたとき (pH 値は 3.15 を示した) のミデカマイシンの安定化曲線を示したものである。

この結果ミデカマイシンは Glu·Na 塩を用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例 6: ジョサマイシンの安定化

ジョサマイシン 200 ㊦を日本薬局方第一液 (pH 1.2) 40 ml に氷冷下溶解した。この際安定化剤として、グリシン 150~900 ㊦ (ただし対照としてはグリシンを用いない) を添加溶解せしめた。次いで、これを 37℃ 恒温槽に保存後、経時的 (15 分、30 分、60 分) に 3 ml をサンプリングした。その後、この溶液を 10 % 炭酸ナトリウム水溶液 4 ml を用いて、pH 9~10 とし、酢酸エテル 10 ml で 3 回抽出した。この抽出

液を減圧濃縮後、残液を 1 ml のクロロホルムに溶解し、その 2 μl (重量換算約 30 μg) をシリカゲル薄層板 (Merck art. 5715) にチャージし展開溶媒クロロホルム:メタノール:酢酸:水=79:7:7:1 およびベンゼン:酢酸エテル:メタノール=11:4:1 で展開し、その薄層板上におけるジョサマイシンおよびその分解物の各スポットの相対比率をデンストメーター (波長 232nm を用いた) で求めた。

その結果は、第 6 図に示すもので、第 6 図中 ◎—◎ は対照 (グリシンを用いない場合) としてのジョサマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また ▲—▲ は経時変化中に分解して生じた 9-デオキシ-10, 12-デジエノ-9, 11-ジエン-13-ヒドロキシ-ジョサマイシン (イソ-ジョサマイシン) の生成比率を示し、さらに ×—× は経時変化中に生じたデマイカロシル-ジョサマイシンの生成比率の曲線を示しさらに ○—○ は経時変化中に分解して生じた 9-デオキシ-10, 12-デジエノ-9, 11-ジエン-13

-ヒドロキシ-デマイカロシル-ジョサマイシン

(イソ-デマイカロシル-ジョサマイシン) の生成比率の曲線を示す。

この第 6 図に示す通り、ジョサマイシンは胃液と同等の pH 値を示す第 1 液中では、極めて不安定なもので、例えば第 1 液との接触時間 30 分後にジョサマイシンの残在量は 57.4% にすぎず 42.6% はその分解物となり、また 60 分後にジョサマイシンの残在量は 46.7% にすぎず、53.3% はその分解物となつたものである。またこのジョサマイシンの代りに市販のジョサマイシン錠を 1 錠を用いて、以下同様の操作を行なつた場合も第 6 図に示す通りとほとんど同一の結果を示した。

これに対して、本発明として示す安定化剤としてのグリシンを用いた場合ジョサマイシンは良好に安定化されるもので、第 6 図中 ▲—▲ は、グリシン 150 ㊦を用いたとき (この時の pH 値は、1.7 を示した) のジョサマイシンの安定化曲線を示し、また 圖一圖はグリシン 300 ㊦を用いたとき (pH 値は 2.25 を示した) のジョサマイシンの

安定化曲線を示し、さらに④-④は、グリシン 350 ㍉を用いたとき (pH 値 2.36 を示した) のジヨサマイシンの安定化曲線を示し、さらに★-★はグリシン 400 ㍉を用いたとき (pH 値 2.5 を示した) のジヨサマイシンの安定化曲線を示し、さらにまた④-④はグリシン 900 ㍉を用いたとき (pH 値 2.96 を示した) のジヨサマイシンの安定化曲線を示したものである。

本発明において、グリシン 150 ㍉ (▲-▲) を用いたときの安定化は対照に比べて、30 多安定性が改善されたものであり (30 分値)、さらにグリシンをより多く使用することにより、ジヨサマイシンの分解をほとんど生じないまでに安定化せしめるものであつた。

実施例 7

実施例 6 のグリシンの代りに、安定化剤としてリン酸カルシウム 150 ~ 400 ㍉を用いて、以下実施例 6 と同様の操作でジヨサマイシンの安定性を検討した。

その結果は、第 7 図に示す通りで第 7 図中④-

◎は対照 (リン酸カルシウムを用いない場合) としてのジヨサマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第 7 図中▲-▲は、リン酸カルシウム 150 ㍉を用いたとき (pH 値は 1.69 を示した) のジヨサマイシンの安定化曲線を示し、さらに④-④はリン酸カルシウム 250 ㍉を用いたとき (pH 値は 2.25 を示した) のジヨサマイシンの安定化曲線を示し、さらに④-④はリン酸カルシウム 300 ㍉を用いたとき (pH 値は 2.69 を示した) のジヨサマイシンの安定化曲線を示し、さらにまた★-★はリン酸カルシウム 400 ㍉を用いたとき (pH 値は 3.18 を示した) のジヨサマイシンの安定化曲線を示したものである。

この結果ジヨサマイシンはリン酸カルシウムを用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例 8

実施例 6 のグリシンの代りに、安定化剤としてクエン酸トリナトリウム塩 150 ~ 300 ㍉を用いて、以下実施例 6 と同様の操作でジヨサマイシンの安定性を検討した。

その結果は、第 8 図に示す通りで第 8 図中④-◎は対照 (クエン酸トリナトリウム塩を用いない場合) としてのジヨサマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第 8 図中▲-▲は、クエン酸トリナトリウム塩 150 ㍉を用いたとき (pH 値は 1.68 を示した) のジヨサマイシンの安定化曲線を示し、さらに④-④はクエン酸トリナトリウム塩 225 ㍉を用いたとき (pH 値は 2.35 を示した) のジヨサマイシンの安定化曲線を示し、さらに④-④はクエン酸トリナトリウム塩 250 ㍉を用いたとき (pH 値は 2.70 を示した) のジヨサマイシンの安定化曲線を示し、さらにまた★-★はクエン酸トリナトリウム塩 300 ㍉を用いたとき (pH 値は 3.30 を示した) のジヨサマイシンの安定化曲線を示したものである。

この結果ジヨサマイシンはクエン酸トリナトリウム塩を用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例 9

実施例 6 のグリシンの代りに、安定化剤として

Asp·Na 200 ~ 500 ㍉を用いて、以下実施例 6 と同様の操作でジヨサマイシンの安定性を検討した。

その結果は、第 9 図に示す通りで第 9 図中④-◎は対照 (Asp·Na を用いない場合) としてのジヨサマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第 9 図中▲-▲は、Asp·Na 200 ㍉を用いたとき (pH 値は 1.75 を示した) ジヨサマイシンの安定化曲線を示し、さらに④-④は Asp·Na 300 ㍉を用いたとき (pH 値は 2.16 を示した) のジヨサマイシンの安定化曲線を示し、さらに④-④は Asp·Na 400 ㍉を用いたとき (pH 値は 2.62 を示した) のジヨサマイシンの安定化曲線を示し、さらにまた★-★は Asp·Na 500 ㍉を用いたとき (pH 値は 3.02 を示した) のジヨサマイシンの安定化曲線を示したものである。

この結果ジヨサマイシンは Asp·Na を用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例 10

実施例 6 のグリシンの代りに、安定化剤として

Glu·Na 200～500 ㊞を用いて、以下実施例 6 と同様の操作でジョサマイシンの安定性を検討した。

その結果は、第 10 図に示す通りで第 10 図中 ㊞-㊞は対照 (Glu·Na を用いない場合) としてのジョサマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第 10 図中 ▲-▲ は、Glu·Na 200 ㊞を用いたとき (pH 値は 1.72 を示した) のジョサマイシンの安定化曲線を示し、さらに ㊞-㊞ は Glu·Na 300 ㊞を用いたとき (pH 値は 2.14 を示した) のジョサマイシンの安定化曲線を示し、さらに ㊞-㊞ は Glu·Na 400 ㊞を用いたとき (pH 値は 2.66 を示した) のジョサマイシンの安定化曲線を示し、さらにまた ★-★ は Glu·Na 500 ㊞を用いたとき (pH 値は 3.14 を示した) のジョサマイシンの安定化曲線を示したものである。

この結果ジョサマイシンは Glu·Na を用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例 11: 9-プロピオニルジョサマイシンの安定化

この 9-プロピオニルジョサマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また ▲-▲ は経時変化中に分解して生じたジョサマイシンの生成比率を示し、さらに ×-× は経時変化中に生じた 9-プロピオニルデマイカロシルジョサマイシンの生成比率の曲線を示し、さらに ○-○ は経時変化中に分解して生じた 9-デオキシ-10,12-デジエノ-9,11-ジエン-13-ヒドロキシジョサマイシン (イソ-ジョサマイシン) の生成比率の曲線を示し、さらに □-□ は経時変化中に生じたデマイカロシルジョサマイシンの生成比率の曲線を示し、さらに ☆-☆ は経時変化中に生じた 9-デオキシ-10,12-デジエノ-9,11-ジエン-13-ヒドロキシ-デマイカロシルジョサマイシン (イソ-デマイカロシルジョサマイシン) の生成比率の曲線を示した。

この第 11 図に示す通り、9-プロピオニルジョサマイシンは母液と同等の pH 値を示す第 1 液中では、極めて不安定なもので、例えば第 1 液との接触時間 30 分後に 9-プロピオニルジョサ

マイシンの残存量は 44.2% にすぎず 55.8% はその分解物となり、また 60 分後に 9-プロピオニルジョサマイシンの残存量は 15.9% にすぎず、84.1% はその分解物となつたものである。またこの 9-プロピオニルジョサマイシンの代りに市販の 9-プロピオニルジョサマイシン-シロップを用いて、以下同様の操作を行なつた場合も第 11 図に示す通りとほとんど同一の結果を示した。

これに対して、本発明として示す安定化剤としてのグリシンを用いた場合 9-プロピオニルジョサマイシンは良好に安定化されるもので、第 11 図中 ▲-▲ は、グリシン 150 ㊞を用いたとき (この時の pH 値は、1.71 を示した) の 9-プロピオニルジョサマイシンの安定化曲線を示し、また ㊞-㊞ はグリシン 300 ㊞を用いたとき (pH 値は 2.27 を示した) の 9-プロピオニルジョサマイシンの安定化曲線を示し、さらに ㊞-㊞ は、グリシン 400 ㊞を用いたとき (pH 値は 2.49 を示した) の 9-プロピオニルジョサマイシンの安定化曲線を示し、さらに ★-★ はグリシン 900 ㊞を用い

その結果は、第 11 図に示すもので、第 11 図中 ㊞-㊞は対照 (グリシンを用いない場合) とし

たとき (pH 値 2.98 を示した) の 9-プロピオニル
 ジョサマイシンの安定化曲線を示したものである。
 この本発明において、グリシン 150 ㍉ (▲-▲)
 を用いたときの安定化は対照に比べて、4
 倍安定性が改善されたものであり (60 分値)、
 さらにグリシンをより多く使用することにより、
 9-プロピオニルジョサマイシンの分解をほとんど
 生じないまでに安定化せしめるものであつた。

実施例 12

実施例 11 のグリシンの代りに、安定化剤とし
 てリン酸カルシウム 150 ~ 300 ㍉を用いて、
 以下実施例 11 と同様の操作で 9-プロピオニル
 ジョサマイシンの安定性を検討した。

その結果は、第 12 図に示す通りで第 12 図中
 ◎-◎は対照 (リン酸カルシウムを用いない場合)
 としての 9-プロピオニルジョサマイシンの安定
 性の経時変化の曲線を示すものである。また第 12
 図中 ▲-▲ は、リン酸カルシウム 150 ㍉を用い
 たとき (pH 値は 1.73 を示した) の 9-プロピオ
 ニルジョサマイシンの安定化曲線を示し、さらに

図一図はリン酸カルシウム 250 ㍉を用いたとき
 (pH 値は 2.22 を示した) の 9-プロピオニルジ
 ヨサマイシンの安定化曲線を示し、さらに図一
 はリン酸カルシウム 300 ㍉を用いたとき (pH
 値は 2.71 を示した) の 9-プロピオニルジョサ
 マイシンの安定化曲線を示し、さらにまた ★-★ は
 リン酸カルシウム 400 ㍉を用いたとき (pH 値
 は 3.16 を示した) の 9-プロピオニルジョサ
 マイシンの安定化曲線を示したものである。

この結果 9-プロピオニルジョサマイシンはリ
 ン酸カルシウムを用いることにより極めて良好に
 安定化された。

実施例 13

実施例 11 のグリシンの代りに、安定化剤とし
 てクエン酸トリナトリウム塩 150 ~ 300 ㍉を
 用いて、以下実施例 11 と同様の操作で 9-プロ
 ピオニルジョサマイシンの安定性を検討した。

その結果は、第 13 図に示す通りで第 13 図中
 ◎-◎は対照 (クエン酸トリナトリウム塩を用い
 ない場合) としての 9-プロピオニルジョサマイ

シンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。
 また第 13 図中 ▲-▲ は、クエン酸トリナトリ
 ウム塩 150 ㍉を用いたとき (pH 値は 1.69 を示し
 た) の 9-プロピオニルジョサマイシンの安定化
 曲線を示し、さらに図一図はクエン酸トリナトリ
 ウム塩 250 ㍉を用いたとき (pH 値は 2.34 を示
 した) の 9-プロピオニルジョサマイシンの安定
 化曲線を示し、さらに図一図はクエン酸トリナト
 リウム塩 250 ㍉を用いたとき (pH 値は 2.72 を
 示した) の 9-プロピオニルジョサマイシンの安
 定化曲線を示し、さらにまた ★-★ はクエン酸ト
 リナトリウム塩 300 ㍉を用いたとき (pH 値は
 3.32 を示した) の 9-プロピオニルジョサマイ
 シンの安定化曲線を示したものである。

この結果 9-プロピオニルジョサマイシンはク
 エン酸トリナトリウム塩を用いることにより極め
 て良好に安定化された。

実施例 14

実施例 11 のグリシンの代りに、安定化剤とし
 て Asp·Na 200 ~ 500 ㍉を用いて、以下実施

例 11 と同様の操作で 9-プロピオニルジョサ
 マイシンの安定性を検討した。

その結果は、第 14 図に示す通りで第 14 図中
 ◎-◎は対照 (Asp·Na を用いない場合) として
 の 9-プロピオニルジョサマイシンの安定性の経
 時変化の曲線を示すものである。また第 14 図中
 ▲-▲ は、Asp·Na 200 ㍉を用いたとき (pH 値
 は 1.72 を示した) の 9-プロピオニルジョサ
 マイシンの安定化曲線を示し、さらに図一図は Asp·Na
 300 ㍉を用いたとき (pH 値は 2.15 を示した)
 の 9-プロピオニルジョサマイシンの安定化曲線
 を示し、さらに図一図は Asp·Na 400 ㍉を用い
 たとき (pH 値は 2.60 を示した) の 9-プロピオ
 ニルジョサマイシンの安定化曲線を示し、さらに
 また ★-★ は Asp·Na 500 ㍉を用いたとき (pH
 値は 3.04 を示した) の 9-プロピオニルジョサ
 マイシンの安定化曲線を示したものである。

この結果 9-プロピオニルジョサマイシンは
 Asp·Na を用いることにより極めて良好に安定化さ
 れた。

実施例 15

実施例 11 のグリシンの代りに、安定化剤として Glu·Na 200～500 ㍉を用いて、以下実施例 11 と同様の操作で 9-プロピオニルジョサマイシンの安定性を検討した。

その結果は、第 15 図に示す通りで第 15 図中 ○—○ は対照 (Glu·Na を用いない場合) としての 9-プロピオニルジョサマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第 15 図中 ▲—▲ は、Glu·Na 200 ㍉を用いたとき (pH 値は 1.70 を示した) の 9-プロピオニルジョサマイシンの安定化曲線を示し、さらに □—□ は Glu·Na 300 ㍉を用いたとき (pH 値は 2.16 を示した) の 9-プロピオニルジョサマイシンの安定化曲線を示し、さらに △—△ は Glu·Na 400 ㍉を用いたとき (pH 値は 2.66 を示した) の 9-プロピオニルジョサマイシンの安定化曲線を示し、さらに ★—★ は Glu·Na 500 ㍉を用いたとき (pH 値は 3.13 を示した) の 9-プロピオニルジョサマイシンの安定化曲線を示したものである。

この結果 9-プロピオニルジョサマイシンは Glu·Na を用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例 16 : 3'-プロピオニルロイコマイシン A₅ の安定化

3'-プロピオニルロイコマイシン A₅ (以下、TMS-19-Q という) を日本薬局方第一液 (pH 1.2) 40 ml に氷冷下溶解した。この際安定化剤として、グリシン 150～900 ㍉ (ただし対照としてはグリシンを用いない) を添加溶解せしめた。次いで、これを 37℃ 恒温槽に保存後、経時的 (15 分、30 分、60 分) に 3 ml をサンプリングした。その後、この溶液を 10 W/W % 炭酸ナトリウム水溶液 4 ml を用いて、pH 9～10 とし、酢酸エチル 10 ml で 3 回抽出した。この抽出液を減圧濃縮後、残液を 1 ml のクロロホルムに溶解し、その 2 μl (重量換算約 30 μg) をシリカゲル薄層板 (Merck art. 5715) にチャージし展開溶媒クロロホルム：メタノール：酢酸：水 = 79 : 7 : 7 : 1 で展開し、その薄層板上における

TMS-19-Q およびその分解物の各スポットの相対比率をデンストメーター (波長 232 nm を用いた) で求めた。

その結果は、第 16 図に示すもので、第 16 図中 ○—○ は対照 (グリシンを用いない場合) としての TMS-19-Q の安定性の経時変化の曲線を示すものである。また ▲—▲ は経時変化中に分解して生じた 9-デオキシ-10, 12-デジエノ-9, 11-ジエン-13-ヒドロキシ-TMS-19-Q の生成比率を示し、さらに ×—× は経時変化中に生じた 9-デオキシ-10, 12-デジエノ-9, 11-ジエン-13-エピヒドロキシ-TMS-19-Q の生成比率の曲線を示した。この第 16 図に示す通り、TMS-19-Q は胃液と同等の pH 値を示す第 1 液中では、極めて不安定なもので、例えば第 1 液との接触時間 30 分後に TMS-19-Q の残在量は 60.5% にすぎず 39.5% はその分解物となり、また 60 分後に TMS-19-Q の残在量は 58.6% にすぎず、41.4% はその分解物となつたものである。

これに対して、本発明として示す安定化剤としてのグリシンを用いた場合 TMS-19-Q は良好に安定化されるもので、第 16 図中 ▲—▲ は、グリシン 150 ㍉を用いたとき (この時の pH 値は、1.68 を示した) の TMS-19-Q の安定化曲線を示し、また □—□ はグリシン 300 ㍉を用いたとき (pH 値は 2.31 を示した) の TMS-19-Q の安定化曲線を示し、さらに △—△ は、グリシン 350 ㍉を用いたとき (pH 値は 2.39 を示した) の TMS-19-Q の安定化曲線を示し、さらに ★—★ はグリシン 400 ㍉を用いたとき (pH 値 2.51 を示した) の TMS-19-Q の安定化曲線を示し、さらに ◆—◆ はグリシン 900 ㍉を用いたとき (pH 値 2.99 を示した) の TMS-19-Q の安定化曲線を示したものである。この本発明において、グリシン 150 ㍉ (▲—▲) を用いたときの安定化は対照に比べて、30% 安定性が改善されたものであり (30 分値)、さらにグリシンをより多く使用することにより、TMS-19-Q の分解をほとんど生じないまでに安定

化せしめるものである。

実施例 17

実施例 16 のグリシンの代わりに、安定化剤としてリン酸カルシウム 150～400 ㍉を用いて、以下実施例 16 と同様の操作で TMS-19-Q の安定性を検討した。

その結果は、第 17 図に示す通りで第 17 図中◎-◎は対照（リン酸カルシウムを用いない場合）としての TMS-19-Q の安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第 17 図中▲-▲は、リン酸カルシウム 150 ㍉を用いたとき（pH 値は 1.73 を示した）の TMS-19-Q の安定化曲線を示し、さらに□-□はリン酸カルシウム 250 ㍉を用いたとき（pH 値は 2.21 を示した）の TMS-19-Q の安定化曲線を示し、さらに○-○はリン酸カルシウム 300 ㍉を用いたとき（pH 値は 2.70 を示した）の TMS-19-Q の安定化曲線を示し、さらにまた★-★はリン酸カルシウム 400 ㍉を用いたとき（pH 値は 3.16 を示した）の TMS-19-Q の安定化曲線を示したもので

ある。

この結果 TMS-19-Q はリン酸カルシウムを用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例 18

実施例 16 のグリシンの代わりに、安定化剤としてクエン酸トリナトリウム塩 150～300 ㍉を用いて、以下実施例 16 と同様の操作で TMS-19-Q の安定性を検討した。

その結果は、第 18 図に示す通りで第 18 図中◎-◎は対照（クエン酸トリナトリウム塩を用いない場合）としての TMS-19-Q の安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第 18 図中▲-▲は、クエン酸トリナトリウム塩 150 ㍉を用いたとき（pH 値は 1.67 を示した）の TMS-19-Q の安定化曲線を示し、さらに□-□はクエン酸トリナトリウム塩 225 ㍉を用いたとき（pH 値は 2.34 を示した）の TMS-19-Q の安定化曲線を示し、さらに○-○はクエン酸トリナトリウム塩 250 ㍉を用いたとき（pH 値は 2.72 を示した）の TMS-19-Q の安定化曲線を示

し、さらにまた★-★はクエン酸トリナトリウム塩 300 ㍉を用いたとき（pH 値は 3.32 を示した）の TMS-19-Q の安定化曲線を示したものである。

この結果 TMS-19-Q はクエン酸トリナトリウム塩を用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例 19

実施例 16 のグリシンの代わりに、安定化剤として Asp·Na 200～500 ㍉を用いて、以下実施例 16 と同様の操作で TMS-19-Q の安定性を検討した。

その結果は、第 19 図に示す通りで第 19 図中◎-◎は対照（Asp·Na を用いない場合）としての TMS-19-Q の安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第 19 図中▲-▲は、Asp·Na 200 ㍉を用いたとき（pH 値は 1.72 を示した）の TMS-19-Q の安定化曲線を示し、さらに□-□は Asp·Na 300 ㍉を用いたとき（pH 値は 2.15 を示した）の TMS-19-Q の安定

化曲線を示し、さらに○-○は Asp·Na 400 ㍉を用いたとき（pH 値は 2.60 を示した）の TMS-19-Q の安定化曲線を示し、さらにまた★-★は Asp·Na 500 ㍉を用いたとき（pH 値は 3.04 を示した）の TMS-19-Q の安定化曲線を示したものである。

この結果 TMS-19-Q は Asp·Na を用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例 20

実施例 16 のグリシンの代わりに、安定化剤として Glu·Na 200～500 ㍉を用いて、以下実施例 16 と同様の操作で TMS-19-Q の安定性を検討した。

その結果は、第 20 図に示す通りで第 20 図中◎-◎は対照 Glu·Na を用いない場合）としての TMS-19-Q の安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第 20 図中▲-▲は、Glu·Na 200 ㍉を用いたとき（pH 値は 1.70 を示した）の TMS-19-Q の安定化曲線を示し、さらに□-□は Glu·Na 300 ㍉を用いたとき（pH

値は2.17を示した)のTMS-19-Qの安定化曲線を示し、さらに④-④はGlu·Na 400mgを用いたとき(pH値は2.66を示した)のTMS-19-Qの安定化曲線を示し、さらにまた★-★はGlu·Na 500mgを用いたとき(pH値は3.13を示した)のTMS-19-Qの安定化曲線を示したものである。

この結果TMS-19-QはGlu·Naを用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例21: 9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化

9,3'-ジアセチルミデカマイシンを日本薬局方第一液(pH 1.2)40mlに氷冷下溶解した。この際安定化剤として、グリシン150~900mg(ただし対照としてはグリシンを用いない)を添加溶解せしめた。次いで、これを37℃恒温槽に保存後、経時的(15分、30分、60分)に3mlをサンプリングした。その後、この溶液を10%炭酸ナトリウム水溶液4mlを用いて、pH 9~10とし、酢酸エチル10mlで3回抽出した。この抽

出液を減圧蒸餾後、残液を1mlのクロロホルムに溶解し、その2μl(重量換算約30μg)をシリカゲル薄層板(Merck art. 5715)にチャージし展開溶媒クロロホルム:メタノール:酢酸:水=79:7:7:1およびベンゼン:酢酸エチル:メタノール=11:4:1で展開し、その薄層板上における9,3'-ジアセチルミデカマイシンおよびその分解物の各スポットの相対比率をデンストメーター(波長232nmを用いた)で求めた。

その結果は、第21図に示すもので、第21図中◎-◎は対照(グリシンを用いない場合)としての9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また△-△は経時変化中に分解して生じた9-デオセチル-3'-アセチルミデカマイシンの生成比率を示し、さらに×-×は経時変化中に生じた9-デオキシ-3'-アセチル-10,12-デジエノ-9,11-ジエン-13-ヒドロキシミデカマイシンの生成比率の曲線を示し、さらに○-○は経時変化中に分解して生じた未知物質の生成比率の曲線を示した。

この第21図に示す通り、9,3'-ジアセチルミデカマイシンは胃液と同等のpH値を示す第1液中では、極めて不安定なもので、例えば第1液との接触時間30分後にて9,3'-ジアセチルミデカマイシンの残存量は49.4%にすぎず50.6%はその分解物となり、また60分後にて9,3'-ジアセチルミデカマイシンの残存量は24.5%にすぎず、75.5%はその分解物となつたものである。

これに対して、本発明として示す安定化剤としてのグリシンを用いた場合9,3'-ジアセチルミデカマイシンは良好に安定化されるもので、第21図中▲-▲は、グリシン150mgを用いたとき(この時のpH値は、1.70を示した)の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示し、また△-△はグリシン300mgを用いたとき(pH値は2.25を示した)の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに④-④は、グリシン400mgを用いたとき(pH値は2.50を示した)の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに★-★はグリシン900mg

を用いたとき(pH値2.96を示した)の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示した。この本発明において、グリシン150mg(▲-▲)を用いたときの安定化は対照に比べて、60%安定性が改善されたものであり(30分値)、さらにグリシンをより多く使用することにより、9,3'-ジアセチルミデカマイシンの分解をほとんど生じないまでに安定化せしめるものである。

実施例22

実施例21のグリシンの代りに、安定化剤としてリン酸カルシウム150~400mgを用いて、以下実施例21と同様の操作で9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定性を検討した。

その結果は、第22図に示す通りで第22図中◎-◎は対照(リン酸カルシウムを用いない場合)としての9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第22図中▲-▲は、リン酸カルシウム150mgを用いたとき(pH値は1.71を示した)の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに

図一層はリン酸カルシウム250gを用いたとき (pH値は2.24を示した) の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに①-①はリン酸カルシウム300gを用いたとき (pH値は2.73を示した) の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらにまた★-★はリン酸カルシウム400gを用いたとき (pH値は3.18を示した) の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示したものである。

この結果9,3'-ジアセチルミデカマイシンはリン酸カルシウムを用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例23

実施例21のグリシンの代わりに、安定化剤としてクエン酸トリナトリウム塩150~300gを用いて、以下実施例21と同様の操作で9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定性を検討した。

その結果は、第23図に示す通りで第23図中①-①は対照 (クエン酸トリナトリウム塩を用いない場合としての9,3'-ジアセチルミデカマイシ

ンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第23図中▲-▲は、クエン酸トリナトリウム塩150gを用いたとき (pHは1.69を示した) の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに②-②はクエン酸トリナトリウム塩225gを用いたとき (pH値は2.35を示した) の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに③-③はクエン酸トリナトリウム塩250gを用いたとき (pH値は2.72を示した) の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらにまた★-★はクエン酸トリナトリウム塩300gを用いたとき (pH値は3.32を示した) の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示したものである。

この結果9,3'-ジアセチルミデカマイシンはクエン酸トリナトリウム塩を用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例24

実施例21のグリシンの代わりに、安定化剤としてAsp·Na 200~500gを用いて、以下実施

例21と同様の操作で9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定性を検討した。

その結果は、第24図に示す通りで第24図中①-①は対照 (Asp·Naを用いない場合) としての9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第24図中▲-▲は、Asp·Na 200gを用いたとき (pH値は1.73を示した) の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに②-②はAsp·Na 300gを用いたとき (pH値は2.14を示した) の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに③-③はAsp·Na 400gを用いたとき (pH値は2.62を示した) の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらにまた★-★はAsp·Na 500gを用いたとき (pH値は3.04を示した) の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示したものである。

この結果9,3'-ジアセチルミデカマイシンはAsp·Naを用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例25

実施例21のグリシンの代わりに、安定化剤としてGlu·Na 200~300gを用いて、以下実施例21と同様の操作で9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定性を検討した。

その結果は、第25図に示す通りで第25図中①-①は対照 (Glu·Naを用いない場合) としての9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定性の経時変化の曲線を示すものである。また第25図中▲-▲は、Glu·Na 200gを用いたとき (pH値は1.69を示した) の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに②-②はGlu·Na 300gを用いたとき (pH値は2.15を示した) の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらに③-③はGlu·Na 400gを用いたとき (pH値は2.68を示した) の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示し、さらにまた★-★はGlu·Na 500gを用いたとき (pH値は3.15を示した) の9,3'-ジアセチルミデカマイシンの安定化曲線を示したものである。

る。

この結果 9,3'-ジアセチルミデカイシンは Glu·Na を用いることにより極めて良好に安定化された。

実施例 2 6

日本薬局方第一液 (pH 1.2) 40 ml を 37℃ 恒温槽に保存後、TMS-19-Q 200 号を加え、マグネチックスターラー (200 rpm) で攪拌し、経時的 (15 分、30 分、60 分) に 5 ml をサンプリングし吸光度 (波長: 232 nm) を測定し、溶出率を求めた。さらに、日本薬局方第一液と日本薬局方第二液を混ぜ合せ、pH2、pH3、pH4、pH5 に調整した水溶液および生理食塩水を用い、前記の操作に従い、各々の溶出率を求めた。

その結果は第 26 図に示す通りで、第 26 図中 ○—○ は pH 1.2 の水溶液、●—● は pH 2 の水溶液、△—△ は pH 3 の水溶液、▲—▲ は pH 4 の水溶液、×—× は pH 5 の水溶液、×····× は生理食塩水における溶出曲線を示すものである。このことから、pH 1.2、pH 2、pH 3 の水溶液に

おける 15 分値の溶出率は 90% 以上と良好であった。しかし、pH 4、pH 5 の水溶液では、15 分値の溶出率が 40~45% であり、さらに生理食塩水では 15 分値の溶出率が 10% と非常に悪かった。このことは 60 分後の pH が、pH 1.2 の水溶液では pH 1.62、pH 2 の水溶液では pH 2.51、pH 3 の水溶液では pH 4.52、pH 4 の水溶液では pH 5.90、pH 5 の水溶液では pH 5.85、生理食塩水では pH 5.87 であり、最終 pH が 4.5 以下の pH で、溶出率は、15 分値でほとんど溶出せしめるものであった。

実施例 2 7

生理食塩水 40 ml に水 120 ml を加え、37℃ 恒温槽に保存後、TMS-19-Q 200 号、グリシン 340 号にクエン酸 0~80 号を加え、マグネチックスターラー (200 rpm) で攪拌し、経時的 (5 分、15 分、30 分) にサンプリングし吸光度 (波長: 232 nm) を測定し溶出率を求めた。

その結果は第 27 図に示す通りで、第 27 図中

○—○ はクエン酸 80 号、●—● はクエン酸 60 号、△—△ はクエン酸 40 号、▲—▲ はクエン酸 20 号、×—× はクエン酸 10 号、×····× は、クエン酸 0 号における溶出曲線を示すものである。この溶出曲線からクエン酸量 40 号以上の溶出率は、15 分値で、95% 以上と良好であった。しかしクエン酸量 20 号および 10 号では、15 分値の溶出率が 45~55% であり、さらにクエン酸量 0 号では、15 分値の溶出率は 10% と非常に悪かった。このことは 30 分後の pH が、クエン酸量 80 号では pH 3.84、クエン酸量 60 号では pH 4.00、クエン酸量 40 号では pH 4.23、クエン酸量 20 号では pH 5.08、クエン酸量 10 号では pH 5.40、クエン酸量 0 号では、pH 5.87 であり、最終 pH が 4.23 以下の pH で、溶出率は、15 分値でほとんど溶出せしめるものであった。

実施例 2 8

生理食塩水 40 ml に水 120 ml を加え、37℃ 恒温槽に保存後 TMS-19-Q 200 号、グリシン 340 号に酒石酸 0~80 号を加え、以下実

施例 2 7 の操作で、TMS-19-Q の溶出率を検討した。

その結果は第 28 図に示す通りで、第 28 図中 ○—○ は酒石酸 80 号、●—● は酒石酸 60 号、△—△ は酒石酸 40 号、▲—▲ は酒石酸 20 号、×—× は酒石酸 10 号、×····× は酒石酸 0 号の溶出曲線を示すものである。この溶出曲線から酒石酸量 40 号以上の溶出率は、15 分値で、95% 以上と良好であった。しかし酒石酸量 20 号および 10 号では 15 分値の溶出率が 40~55% であり、さらに酒石酸 0 号では 15 分値の溶出率は 10% と非常に悪かった。このことは 30 分後の pH が、酒石酸量 80 号では pH 3.77、酒石酸量 60 号では pH 3.95、酒石酸量 40 号では pH 4.09、酒石酸量 20 号では pH 4.96、酒石酸量 10 号では pH 5.32、酒石酸量 0 号では pH 5.87 であり、最終 pH が 4.09 以下の pH で、溶出率は、15 分値でほとんど溶出せしめるものであった。

実施例 2 9

[造粒物 A 組成]

| | |
|---------------------------------|--------|
| TMS-19-Q | 105.3g |
| 軽質無水クエン酸 | 30.0g |
| HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース:信越化学社製) | 7.0g |

〔造粒物B組成〕

| | |
|----------|--------------------------------|
| グリシン | 170.0g |
| 無水クエン酸 | 0~40g (0g, 10g, 20g, 30g, 40g) |
| 軽質無水クエン酸 | 10.0g |
| HPMC | 5.0g |

〔賦形剤等〕

| | |
|-----------------------------------|--|
| L-HPC (低置換-ヒドロキシプロピルセルロース:信越化学社製) | 40.0g |
| アビセル PH301 (旭化成工業社製) | 52.7~12.7g (52.7g, 42.7g, 32.7g, 22.7g, 12.7g) |
| ステアリン酸マグネシウム | 10.0g |
| 合計 | 430.0g |

TMS-19-Q、軽質無水クエン酸からなる混合物に10% w/w HPMC水溶液を加えて練合し、次いで乾燥した後24メッシュ篩で篩過して造粒物Aを得た。

またグリシン、無水クエン酸(0~40g)、

軽質無水クエン酸からなる混合物を5% w/w HPMC水溶液を噴霧結合剤として流動層造粒機にて造粒し、乾燥後24メッシュ篩で篩過を行って造粒物Bを得た。

次いで、造粒物Aおよび造粒物BにL-HPCおよびアビセルPH301(用いたクエン酸量により調整する:52.7~12.7g)、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、この混合末を14×8mmに成型圧縮して1錠(430mg)当たりTMS-19-Q100mg力価、グリシン170mg、クエン酸(0、10、20、30、40mg)を含有する錠剤を得た。

次いでこのクエン酸0~40mgのTMS-19-Q100mg力価錠を、24時間絶食状態に置いた、ビーグル犬(体重10kg雄)8頭に5錠ずつ100mlの水とともに、経口投与し、経時的(15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間)に2.5cc採血し、バイオアッセイ法(マイクロコッカス・ルテウスATCC9341被検菌使用)にて、各時間の血中濃度を測定し、各クエン酸量

におけるAUCを算出した。

その平均AUCの結果は、第29図に示す通りであり、クエン酸量30mg~40mgで、AUC値は、飽和することがわかった。

実施例30

健康成人14名に、後述実施例35で得たグリシン170mg、クエン酸35mgを含有するTMS-19-Q100mg力価錠を空腹時6錠ずつ120mlの水とともに服用し、経時的(15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間)に5ml採血し、バイオアッセイ法にて各時間の血中濃度を測定した。さらにクロスオーバー法にて、グリシンおよびクエン酸を除いたTMS-19-Q100mg力価錠を実施例35に準じて調製し、これを上記の操作通り投与し、血中濃度を測定した。その14名の平均血中濃度は第30図に示す通りで、第30図中の○-○はグリシン、クエン酸含有TMS-19-Q100mg力価錠の平均血中濃度曲線であり、○-○は、グリシン、クエン酸を含有しないTMS-19-Q100mg力価錠の平

均血中濃度曲線である。この血中濃度曲線から、グリシン、クエン酸含有TMS-19-Q錠の場合のAUCを求めると3.05 μg 力価・hr/ml、グリシン、クエン酸を含有しないTMS-19-Q錠の場合のAUCを求めると1.65 μg 力価・hr/mlであり、AUCはグリシン、クエン酸含有TMS-19-Q錠の方が約2倍改善されたものであった。さらに、14名の中の無酸症群6名の平均血中濃度は第31図に示す通りで、第31図中の○-○はグリシン、クエン酸含有TMS-19-Q錠○-○はグリシン、クエン酸を含有しないTMS-19-Q錠の血中濃度曲線である。この血中濃度曲線からグリシン、クエン酸含有TMS-19-Q錠の場合のAUCを求めると、1.99 μg 力価・hr/ml、グリシン、クエン酸を含有しないTMS-19-Q錠の場合のAUCを求めると0.23 μg 力価・hr/mlとなり、AUCは、グリシン、クエン酸含有TMS-19-Q錠の方が約5倍改善されたものであった。

実施例31

日本薬局方第一液 (pH 1.2) 4.0 ml に水 120 ml を加え、37℃恒温槽に保存後、ミデカマイシン 200 mg を加え、マグネチックスターラー (200 rpm) で攪拌し、経時的 (5分、15分、30分) に 5 ml をサンプリングし吸光度 (波長 232 nm) を測定し、溶出率を求めた。さらに日本薬局方第一液と日本薬局方第二液を混ぜ合せ、pH 2、pH 3、pH 4、pH 5 に調製した水溶液および生理食塩水を用い、前記の操作に従い溶出率を求めた。

その結果は、第32図に示す通りで、第32図中。○-○は pH 1.2 の水溶液、●-●は pH 2 の水溶液、△-△は pH 3 の水溶液、▲-▲は pH 4 の水溶液、×-×は pH 5 の水溶液、×...×は生理食塩水における溶出曲線を示すものである。このことから pH 1.2、pH 2、pH 3 の水溶液における 15 分値の溶出率は 95% 以上と良好であつた。しかし、pH 4、pH 5 の水溶液では 15 分値の溶出率は、45~60% であり、さらに生理食塩水では 15 分値の溶出率は、15% と非常に悪かつた。このことは、30 分後の pH が pH 1.2 の水溶

液では pH 1.68、pH 2 の水溶液では pH 2.94、pH 3 の水溶液では pH 4.37、pH 4 の水溶液では pH 5.66、pH 5 の水溶液では pH 5.74、生理食塩水では pH 5.85 であり、最終 pH が 4.37 以下の pH で、溶出率は、15 分値でほとんど溶出せしめるものであつた。

実施例 3 2

実施例 3 1 と同様の操作、条件で 9-プロピオニルジョサマイシンの溶出率を求めた。

その結果は、第33図に示す通りで、第33図中。○-○は pH 1.2 の水溶液、●-●は pH 2 の水溶液、△-△は pH 3 の水溶液、▲-▲は pH 4 の水溶液、×-×は pH 5 の水溶液、×...×は生理食塩水における溶出曲線を示すものである。このことから、pH 1.2、pH 2、pH 3 の水溶液における 15 分値の溶出率は、95% 以上と良好であつた。しかし、pH 4、pH 5 の水溶液では、15 分値の溶出率は 45~55% であり、さらに生理食塩水では 15 分値の溶出率が、10% と非常に悪かつた。このことは、30 分後の pH が、pH 1.2 の

水溶液では pH 1.69、pH 2 の水溶液では pH 2.98、pH 3 の水溶液では pH 4.37、pH 4 の水溶液では pH 5.67、pH 5 の水溶液では pH 5.76、生理食塩水では pH 5.84 であり、最終 pH が 4.37 以下の pH で、溶出率は、15 分値でほとんど溶出せしめるものであつた。

実施例 3 3

実施例 3 1 と同様の操作、条件でジョサマイシンの溶出率を求めた。

その結果は、第34図に示す通りで、第34図中。○-○は pH 1.2 の水溶液、●-●は pH 2 の水溶液、△-△は pH 3 の水溶液、▲-▲は pH 4 の水溶液、×-×は pH 5 の水溶液、×...×は生理食塩水の溶出曲線を示すものである。このことから、pH 1.2、pH 2、pH 3 の水溶液における 15 分値の溶出率は、95% 以上と良好であつた。しかし、pH 4、pH 5 の水溶液では、15 分値の溶出率は 50~60% であり、さらに生理食塩水では 15 分値の溶出率が 15% と非常に悪かつた。このことは、30 分後の pH 1.2 の水溶液では pH

1.65、pH 2 の水溶液では pH 2.95、pH 3 の水溶液では pH 4.35、pH 4 の水溶液では pH 5.65、pH 5 の水溶液では pH 5.72、生理食塩水では pH 5.82 であり、最終 pH が 4.35 以下の pH で、溶出率は、15 分値でほとんど溶出せしめるものであつた。

実施例 3 4

実施例 3 1 の条件にさらに日本薬局方第一液と日本薬局方第二液を混ぜ合せ pH 2.5 の水溶液も調製し、実施例 3 1 と同様操作で 9,3'-ジアセチルミデカマイシンの溶出率を求めた。

その結果は、第35図に示す通りで、第35図中。○-○は pH 1.2 の水溶液、●-●は pH 2 の水溶液、★-★は pH 2.5 の水溶液、△-△は pH 3 の水溶液、▲-▲は pH 4 の水溶液、×-×は pH 5 の水溶液、×...×は生理食塩水の溶出曲線を示すものである。このことから、pH 1.2、pH 2、pH 2.5 の水溶液の 15 分値の溶出率は 95% 以上と良好であつた。しかし pH 3 の水溶液では、15 分値の溶出率が 50% であり、さらに pH 4、pH 5 の水溶液や生理食塩水では、15 分値の溶出率が

5～10%と感かつた。このことは、30分後の pH が、pH 1.2 の水溶液では pH 1.96、pH 2.0 の水溶液では 2.95、pH 2.5 の水溶液では 3.77、pH 3 の水溶液では 4.37、pH 4 の水溶液では 5.63、pH 5 の水溶液では 5.77、生理食塩水では、pH 5.80 であり、最終 pH が 3.77 以下の pH で、溶出率は、15分値でほとんど溶出せしめるものであつた。

実施例 35

〔造粒物 A 組成〕

| | |
|----------|--------|
| TMS-19-Q | 105.3g |
| 軽質無水クエン酸 | 30.0g |
| HPMC | 7.0g |

〔造粒物 B 組成〕

| | |
|----------|--------|
| グリシン | 170.0g |
| 無水クエン酸 | 35.0g |
| 軽質無水クエン酸 | 10.0g |
| HPMC | 5.0g |

〔賦形剤等〕

| | |
|--------|-------|
| L-HPMC | 40.0g |
|--------|-------|

を用いて溶出率（以下、スターラー法による溶出率を略す）を求めると、各 pH とも、15分値で 95%以上の良好な溶出率を示した。

実施例 36

<処方>

| | |
|----------|----------|
| TMS-19-Q | 105.3g |
| グリシン | 170.0g |
| 無水クエン酸 | 35.0g |
| 軽質無水クエン酸 | 30.0g |
| 白糖 | 649.7g |
| HPMC | 10.0g |
| 合計 | 1,000.0g |

TMS-19-Q、グリシン、無水クエン酸、軽質無水クエン酸、白糖からなる混合物に 10% (w/w) HPMC 水溶液を加えて練合した。この練合物を円筒式造粒機で顆粒にした後乾燥して 1g 中に TMS-19-Q 100mg 力価、グリシン 170mg、クエン酸 35mg 含有する顆粒剤とした。またこの顆粒剤 2g を用いた各 pH の溶出率は、15分値で 95%以上と良好であつた。

特開59-175414(22)

| | |
|--------------|--------|
| アビセル pH 301 | 17.7g |
| ステアリン酸マグネシウム | 10.0g |
| 合計 | 430.0g |

TMS-19-Q、軽質無水クエン酸からなる混合物に 10% (w/w) HPMC 水溶液を加えて練合した後乾燥し、次いで 24メッシュ篩で篩過して造粒物 A を得た。

またグリシン、無水クエン酸、軽質無水クエン酸からなる混合物に噴霧結合剤として 5% (w/w) HPMC 水溶液を用いて流動層造粒機で造粒を行ない、次いでこれを乾燥後、24メッシュで篩過を行なつて造粒物 B を得た。この造粒物 A および造粒物 B に L-HPMC、アビセル pH 301、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、この混合末を 14×8mm に成型圧縮して 1錠 (430mg) 当り TMS-19-Q 100mg 力価、グリシン 170mg、クエン酸 35mg を含有する錠剤を得た。

また、この錠剤 2錠を、前記実施例 26 の操作に従つて、pH 1.2、pH 2、pH 3、pH 4、pH 5 の水溶液、および生理食塩水の各 40ml に水 120ml

実施例 37

<処方>

| | |
|----------|----------|
| TMS-19-Q | 105.3g |
| グリシン | 170.0g |
| 無水クエン酸 | 35.0g |
| 白糖 | 669.7g |
| HPMC | 20.0g |
| 合計 | 1,000.0g |

TMS-19-Q、グリシン、無水クエン酸、白糖からなる混合物を流動層造粒法で造粒を行つた。この時噴霧結合剤として 5% (w/w) HPMC (50%アルコール溶液) を用いて造粒を行つた。乾燥後 30メッシュの篩で篩過して 1g 中に TMS-19-Q 100mg 力価、グリシン 170mg、クエン酸 35mg を含有する細粒を得た。また、この細粒 2g を用いたスターラー法による溶出率は、各 pH とも 15分値で 95%以上と良好であつた。

実施例 38

〔造粒物 A 組成〕

| | |
|----------|--------|
| TMS-19-Q | 105.3g |
|----------|--------|

| | |
|--------------|--------|
| 蛭質無水ケイ酸 | 30.0g |
| H P M C | 7.0g |
| 〔造粒物B組成〕 | |
| Glu·Na | 150g |
| 酒石酸 | 35g |
| 蛭質無水ケイ酸 | 10g |
| H P M C | 5.0g |
| 〔賦形剤等〕 | |
| L-H P C | 40.0g |
| アビセル pH 301 | 17.7g |
| ステアリン酸マグネシウム | 10.0g |
| 合計 | 410.0g |

実施例35と同様の操作を行ない、1錠(410g)当たりTMS-19-Q 1000mg力価、Glu·Na 150mg、酒石酸35mgを含有する錠剤を得た。またこの錠剤2錠を用いたスターラー法による溶出率は、各pHとも15分値で95%以上と良好であつた。

実施例39

<処方>

実施例37と同様の操作を行ない、1g中にTMS-19-Q 1000mg力価Asp·Na 150mg、クエン酸35mgを含有する細粒を得た。また、この細粒2gを用いたスターラー法による溶出率は、各pHとも15分値で95%以上と良好であつた。

実施例41

<処方>

| | |
|----------------|-------|
| ミデカマイシン | 10g |
| リン酸カルシウム | 7.5g |
| 無水クエン酸 | 1.8g |
| 蛭質無水ケイ酸 | 1.5g |
| 白糖 | 28.7g |
| H P M C (TC-5) | 0.5g |
| 合計 | 50g |

上記含量より成るミデカマイシン、グリシン、無水クエン酸、蛭質無水ケイ酸、白糖からなる混合物に10% (w/w) H P M C 水溶液を加えて練合した。この練合物を円筒式造粒機で顆粒にした後、乾燥して1g中にミデカマイシン200mg、リン酸カルシウム150mg、クエン酸36mgを含有する顆粒剤を得た。またこの顆粒2gを用いたスターラー法による溶出率は、各pHとも15分値で95%以上と良好であつた。

| | |
|----------|--------|
| TMS-19-Q | 10.5g |
| リン酸カルシウム | 15.0g |
| 無水クエン酸 | 3.5g |
| 蛭質無水ケイ酸 | 3.0g |
| 白糖 | 67.0g |
| H P M C | 1.0g |
| 合計 | 100.0g |

実施例36と同様の操作を行ない、1g中に、TMS-19-Q 1000mg力価、リン酸カルシウム150mg、クエン酸35mgを含有する顆粒剤を得た。また、この顆粒剤2gを用いたスターラー法による溶出率は、各pHとも15分値で95%以上と良好であつた。

実施例40

<処方>

| | |
|----------|--------|
| TMS-19-Q | 10.5g |
| Asp·Na | 15.0g |
| 無水クエン酸 | 3.5g |
| 白糖 | 69.0g |
| H P M C | 2.0g |
| 合計 | 100.0g |

有する顆粒剤を得た。またこの顆粒2gを用いたスターラー法による溶出率は、各pHとも15分値で95%以上と良好であつた。

実施例42

<処方>

| | |
|------------------|-------|
| 9-プロピオニル-ジヨサマイシン | 10g |
| グリシン | 8.5g |
| 無水クエン酸 | 1.8g |
| 蛭質無水ケイ酸 | 1.5g |
| 白糖 | 27.7g |
| H P M C (TC-5) | 0.5g |
| 合計 | 50g |

実施例36と同様の操作を行ない、1g中に9-プロピオニル-ジヨサマイシン200mg、グリシン170mg、クエン酸36mg含有する顆粒剤を得た。またこの顆粒剤2gを用いたスターラー法による溶出率は、各pHとも15分値で95%以上と良好であつた。

実施例43

<処方>

| | |
|----------------|-------|
| ジヨサマイシン | 10g |
| グリシン | 8.5g |
| 無水クエン酸 | 1.8g |
| 経質無水ケイ酸 | 1.5g |
| 白糖 | 27.7g |
| H P M C (TC-5) | 0.5g |
| 合 計 | 50g |

実施例36と同様の操作を行ない、1g中にジヨサマイシン200mg、グリシン170mg、クエン酸36mg含有する顆粒剤を得た。またこの顆粒2gを用いたスターラー法による溶出率は、各pHとも15分値で95%以上と良好であつた。

実施例44

<処方>

| | |
|--------------------|-------|
| 9,3'-ジアセチル-ミデカマイシン | 5g |
| グリシン | 8.5g |
| 酒石酸 | 2.0g |
| 経質無水ケイ酸 | 1.5g |
| 白糖 | 32.5g |
| H P M C (TC-5) | 0.5g |
| 合 計 | 50g |

実施例36と同様の操作を行ない、1g中に9,3'-ジアセチル-ミデカマイシン100mg、グリシン170mg、酒石酸40mg含有する顆粒剤を得た。またこの顆粒剤2gを用いたスターラー法による溶出率は、各pHとも15分値で、95%以上と良好であつた。

実施例45

〔造粒物A組成〕

| | |
|-----------------|--------|
| T M S - 1 9 - Q | 105.3g |
| グリシン | 70.0g |
| 経質無水ケイ酸 | 20.0g |
| H P M C | 10.0g |

〔造粒物B組成〕

| | |
|---------|--------|
| グリシン | 100.0g |
| 無水クエン酸 | 35.0g |
| 経質無水ケイ酸 | 10.0g |
| H P M C | 5.0g |

〔賦形剤等〕

| | |
|-------------|-------|
| L - H P C | 30.0g |
| アビセル pH 301 | 6.7g |

| | |
|--------------|--------|
| ステアリン酸マグネシウム | 8.0g |
| 合 計 | 400.0g |

T M S - 1 9 - Q、グリシン、経質無水ケイ酸からなる混合物に、10% (w/w) H P M C 水溶液を加えて練合した後乾燥し、次いで32メッシュで篩過して造粒物Aを得た。

またグリシン、無水クエン酸、経質無水ケイ酸からなる混合物に10% (w/w) H P M C 水溶液を加えて練合した後乾燥し、次いで32メッシュで篩過して造粒物Bを得た。

この造粒物Aおよび造粒物Bに、L - H P C、アビセル pH 301、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、この混合末をザナシー L Z - 6 4 (Zanashi 社製) で硬カプセルに充填して1カプセル(400mg)当り T M S 100mg 当り、グリシン170mg、クエン酸35mgを含有するカプセル剤を得た。

またこのカプセル剤2カプセルのスターラー法による溶出率は、各pHとも15分値で95%以上の良好な溶出率を示した。

実施例46

〔造粒物A組成〕

| | |
|-----------------|--------|
| T M S - 1 9 - Q | 105.3g |
| Glu-Na | 50.0g |
| 経質無水ケイ酸 | 25.0g |
| H P M C | 7.0g |

〔造粒物B組成〕

| | |
|---------|--------|
| Glu-Na | 100.0g |
| 酒石酸 | 35.0g |
| 経質無水ケイ酸 | 10.0g |
| H P M C | 5.0g |

〔賦形剤等〕

| | |
|--------------|--------|
| L - H P C | 30.0g |
| アビセル pH 301 | 6.7g |
| ステアリン酸マグネシウム | 6.0g |
| 合 計 | 380.0g |

実施例45と同様の操作を行ない、1カプセル(380mg)当り、T M S - 1 9 - Q 100mg、Glu-Na 150mg、酒石酸35mgを含有するカプセル剤を得た。

またこのカプセル剤2カプセルを用いたスターラー法による溶出率は、各pHとも15分値で95%以上と良好であつた。

実施例47

〔造粒物A組成〕

| | |
|----------|--------|
| TMS-19-Q | 105.3g |
| 蛭質無水ケイ酸 | 20.0g |
| グリシン | 170.0g |
| HPMC | 10.0g |

〔造粒物B組成〕

| | |
|-------------------|-------|
| 無水クエン酸 | 35.0g |
| エチルセルロース (和光純薬社製) | 11.7g |

〔賦形剤等〕

| | |
|--------------|--------|
| L-HPC | 40.0g |
| アビスル pH 301 | 8.0g |
| ステアリン酸マグネシウム | 10.0g |
| 合計 | 410.0g |

TMS-19-Q、蛭質無水ケイ酸、グリシンからなる混合物に、10% (w/w) HPMC水溶液を加えて練合し、次いで乾燥後24メッシュ篩

で篩過して造粒物Aを得た。

次いでこの造粒物A、後述参考例1と同様の操作を行なつて得られた造粒物B組成を有する造粒物BおよびL-HPC、アビスル pH 301、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、この混合末を14×8mmに成形圧縮打錠した後、1錠(410mg)当りTMS-19-Q 100mg力価、グリシン170mg、クエン酸35mgを含有する錠剤を得た。またこの造粒物A、造粒物Bおよび賦形剤等の混合末を、ザナシーLZ-64で硬カプセルに充填して1カプセル(410mg当り) TMS-19-Q 100mg力価、グリシン170mg、クエン酸35mgを含有するカプセル剤を得た。

さらに、この錠剤2錠、カプセル剤2カプセルのスターラー法による溶出率は、錠剤およびカプセル剤ともに、各pHにて15分値で95%以上の良好な溶出率を示した。

実施例48

次に被覆を施していない溶解促進物質であるクエン酸を用いた実施例35で得たTMS-19-Q

100mg力価の錠剤は、そのクエン酸とTMS-19-Qとの接触による長期間保存時の影響が考えられた。

従つて、実施例35で得られたTMS-19-Q錠剤(以下、普通錠剤という)と実施例47で得られた被覆したクエン酸を用いたTMS-19-Q錠剤(以下、マイクロカプセル錠剤という)とについて、80℃(密閉状態)および40℃、相対湿度75% (開放状態)の苛酷条件下でTMS-19-Qの安定性を比較した。

その結果、第36図、第37図に示す通りで、第36図中、○-○は80℃条件下での普通錠剤のTMS-19-Qの力価残存率を示し、○-○は80℃条件下でのマイクロカプセル錠剤のTMS-19-Qの力価残存率を示したものである。

また第37図は、40℃、相対湿度75%におけるTMS-19-Qの力価残存率を示すもので、図中、△-△は普通錠剤の場合を示し、△-△はマイクロカプセル錠剤の場合を示したものである。

その結果、80℃の試験条件では、普通錠剤の

力価残存率は4週目で約45%であり、またマイクロカプセル錠剤の力価残存率は4週目で約55%であつた。さらに40℃、相対湿度75%の試験条件では、普通錠剤の力価残存率は4週目で約50%であり、マイクロカプセル錠剤の力価残存率は4週目で約85%であつた。これらの結果から明らかな通り、溶解促進剤であるクエン酸の被覆による効果は著明であり、TMS-19-Q錠剤の安定性を改善することができたものであつた。

実施例49

〔造粒物A組成〕

| | |
|---------|--------|
| ミデカマイシン | 100.0g |
| 蛭質無水ケイ酸 | 20.0g |
| グリシン | 170.0g |
| HPMC | 10.0g |

〔造粒物B組成〕

| | |
|----------|-------|
| 無水クエン酸 | 35.0g |
| エチルセルロース | 11.7g |

〔賦形剤等〕

| | |
|-------|-------|
| L-HPC | 40.0g |
|-------|-------|

| | |
|--------------|--------|
| アビセル pH 301 | 13.3g |
| ステアリン酸マグネシウム | 10.0g |
| 合 計 | 410.0g |

ミデカマイシン、軽質無水ケイ酸、グリシンからなる混合末に、1.0% (w/w) HPMC水溶液を加えて練合し、次いで乾燥した後、24メッシュ篩で篩過して造粒物Aを得た。

次いでこの造粒物Aを後述参考例1と同様の操作を行なつて得られた造粒物B組成を有する造粒物B、およびL-HPC、アビセル pH 301、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、この混合末を14×8 mmに成型圧縮打錠して、1錠(410mg)当りミデカマイシン100mg力価、グリシン170mg、クエン酸35mgを含有した錠剤(以下、マイクロカプセル錠剤という)を得た。

またこの錠剤2錠のスターラー法による溶出率は、各pHとも15分値で95%以上の良好な溶出率を示した。

また前記実施例35のTMS-19-Qの代りにミデカマイシンを用いて同様の操作でミデカマ

イシン100mg力価の錠剤(以下、普通錠剤という)を得た。

次いでこれらの錠剤について、80℃(密閉状態)の苛酷条件下ミデカマイシンの安定性を比較した。

その結果、第38図、第39図に示す通りで、第38図は80℃条件下でのミデカマイシンの力価残存率を示すもので、また図中○-○はマイクロカプセル錠剤の場合を示し、□-□は普通錠剤の場合を示す。また第39図は40℃、相対湿度75%条件下でのミデカマイシンの力価残存率を示し、また図中△-△はマイクロカプセル錠剤の場合を示し、▲-▲は普通錠剤の場合を示す。

従つて、80℃における普通錠剤のミデカマイシンの力価残存率は4週目で約50%であり、マイクロカプセル錠剤は約60%であつた。また40℃、相対湿度75%における普通錠剤のミデカマイシンの力価残存率は4週目で約55%であり、マイクロカプセル錠剤では約80%であつた。

これらの結果から明らかなように、溶解促進剤

であるクエン酸の被覆の効果は著明であり、ミデカマイシンの安定性を改善することができた。

本実施例および前記実施例48から明らかな通り、被覆した溶解促進剤を用いることは一層の安定化を計ることができたもので、これら以外のジヨサマイシン、9,3-ジアセチルミデカマイシン、9-プロピオニルジヨサマイシンなどの本発明で対象とする16員環マクロライド抗生物質の場合においても同様に使用できるものである。

実施例50

[造粒物A組成]

| | |
|----------|--------|
| TMS-19-Q | 105.3g |
| 軽質無水ケイ酸 | 20.0g |
| グリシン | 170.0g |
| HPMC | 10.0g |

[造粒物B組成]

| | |
|----------|-------|
| 無水クエン酸 | 35.0g |
| エチルセルロース | 11.7g |

[賦形剤等]

| | |
|-------|-------|
| L-HPC | 40.0g |
|-------|-------|

| | |
|--------------|--------|
| アビセル pH 301 | 8.0g |
| ステアリン酸マグネシウム | 10.0g |
| 合 計 | 410.0g |

各々実施例47および参考例2と同様に行なつて得られた造粒物Aおよび造粒物B、さらにL-HPC、アビセル pH 301、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、この混合末を14×8 mmに成型圧縮打錠して1錠(410mg)当りTMS-19-Q 100mg力価、グリシン170mg、クエン酸35mgを含有する錠剤を得た。

またこの錠剤2錠のスターラー法による溶出率は、各pHとも15分値で95%以上の良好な溶出率を示した。

実施例51

[造粒物A組成]

| | |
|----------|--------|
| TMS-19-Q | 105.3g |
| 軽質無水ケイ酸 | 20.0g |
| グリシン | 170.0g |
| HPMC | 10.0g |

[造粒物B組成]

| | |
|--------------|--------|
| 酒石酸 | 35.0g |
| エチルセルロース | 11.7g |
| 〔賦形剤等〕 | |
| L-HPC | 40.0g |
| アビセル pH 301 | 8.0g |
| ステアリン酸マグネシウム | 10.0g |
| 合 計 | 410.0g |

各々実施例 4 7 および参考例 5 と同様に行なつて得られた造粒物 A および造粒物 B、さらに L-HPC、アビセル pH 301、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、この混合末を $14 \times 8 \text{ mm}$ に成型圧縮打錠して 1 錠 (410mg) 当り TMS-19-Q100mg 力価、グリシン 170mg、酒石酸 35mg を含有する錠剤を得た。

またこの造粒物 A、造粒物 B および賦形剤等を用いてなる混合末を、ザナシー LZ-64 で硬カプセルに充填して 1 カプセル (410mg) 当り TMS-19-Q100mg 力価、グリシン 170mg、酒石酸 35mg を含有するカプセル剤を得た。

さらにこの錠剤 2 錠、カプセル剤 2 カプセルの

スターラー法による溶出率は、錠剤およびカプセル剤ともに各 pH にて 15 分値で 95% 以上の良好な溶出率を示した。

実施例 5 2

〔造粒物 A 組成〕

| | |
|---------|--------|
| ミデカマイシン | 100.0g |
| 経質無水ケイ酸 | 20.0g |
| グリシン | 170.0g |
| HPMC | 10.0g |

〔造粒物 B 組成〕

| | |
|----------|-------|
| 無水クエン酸 | 35.0g |
| エチルセルロース | 11.7g |

〔賦形剤等〕

| | |
|--------------|--------|
| L-HPC | 40.0g |
| アビセル pH 301 | 13.3g |
| ステアリン酸マグネシウム | 10.0g |
| 合 計 | 410.0g |

各々実施例 4 9 および参考例 1 と同様に行なつて得られた造粒物 A および造粒物 B、さらに L-HPC、アビセル pH 301、ステアリン酸マグネシ

ウムを加えて混合し、この混合末をザナシー LZ-64 で硬カプセルに充填して 1 カプセル (410mg) 当りミデカマイシン 100mg、グリシン 170mg、クエン酸 35mg を含有するカプセル剤を得た。

またこのカプセル剤 2 カプセルのスターラー法による溶出率は、各 pH とも 95% 以上の溶出率を示した。

実施例 5 3

〔造粒物 A 組成〕

| | |
|---------|--------|
| ミデカマイシン | 100.0g |
| 経質無水ケイ酸 | 20.0g |
| グリシン | 170.0g |
| HPMC | 10.0g |

〔造粒物 B 組成〕

| | |
|----------|-------|
| 酒石酸 | 35.0g |
| エチルセルロース | 11.7g |

〔賦形剤等〕

| | |
|--------------|--------|
| L-HPC | 40.0g |
| アビセル pH 301 | 13.3g |
| ステアリン酸マグネシウム | 10.0g |
| 合 計 | 410.0g |

各々実施例 4 9 および参考例 5 と同様に行なつて得られた造粒物 A および造粒物 B、さらに L-HPC、アビセル pH 301、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、この混合末をザナシー LZ-64 で硬カプセルに充填して 1 カプセル (410mg) 当りミデカマイシン 100mg 力価、グリシン 170mg、酒石酸 35mg を含有するカプセル剤を得た。

またこのカプセル剤 2 カプセルのスターラー法による溶出率は、各 pH とも 15 分値で 95% 以上の溶出率を示した。

実施例 5 4

〔造粒物 A 組成〕

| | |
|----------|--------|
| TMS-19-Q | 105.3g |
| 経質無水ケイ酸 | 27.1g |
| グリシン | 30.0g |
| HPMC | 7.0g |

〔造粒物 B 組成〕

| | |
|---------|--------|
| グリシン | 140.0g |
| 無水クエン酸 | 35.0g |
| 経質無水ケイ酸 | 7.0g |

| | |
|--------------|--------|
| H P M C | 3.5g |
| エチルセルロース | 37.1g |
| 〔賦形剤等〕 | |
| L-H P C | 40.0g |
| アビセル pH 301 | 8.0g |
| ステアリン酸マグネシウム | 10.0g |
| 合 計 | 450.0g |

TMS-19-Q、経質無水クイ酸、グリシンからなる混合物に、10% (w/w) H P M C 水溶液を加えて練合し、次いで乾燥した後24メッシュ篩で篩過して造粒物Aを得た。

次に、この造粒物A、参考例3と同様に行なつて得られた造粒物B、およびL-H P C、アビセル pH 301、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、この混合末を14×8 mm に成型圧縮打錠して1錠(450mg) 当りTMS-19-Q100mg、グリシン170mg、クエン酸35mgを含有する錠剤を得た。

またこの錠剤2錠のスターラー法による溶出率は、各pHとも15分値で95%以上の溶出率を示

した。

特開昭59-175414(28)

次いで前記の溶解促進剤のクエン酸を被覆しないで用いた実施例35で得られたTMS-19-Q錠剤(以下、普通錠剤という)、および上記の被覆したクエン酸を用いたTMS-19-Q錠剤(以下、マイクロカプセル錠剤という)を用いて、80℃(密閉状態)および40℃、相対湿度75%(開放状態)の苛酷条件下でTMS-19-Qの安定性を比較した。

その結果、第40図、第41図に示す通りで、第40図は80℃条件下でのTMS-19-Qの力価残存率を示すもので、図中○-○はマイクロカプセル錠剤の場合を示し、●-●は普通錠剤の場合を示す。また第41図は40℃、相対湿度75%条件下でのTMS-19-Qの力価残存率を示すもので、図中、△-△はマイクロカプセル錠剤の場合を示し、▲-▲は普通錠剤の場合を示す。

さらに実施例35におけるTMS-19-Qの代りにミデカマイシンを用いて同様に行なつてミ

デカマイシン100mg力価錠剤(以下、普通錠剤という)を得、また本実施例54のTMS-19-Qの代りにミデカマイシンを用いて同様に行なつてミデカマイシン100mg力価錠剤(以下、マイクロカプセル錠剤という)を得、これらを用いて80℃(密閉状態)および40℃、相対湿度75%(開放状態)の苛酷条件下でミデカマイシンの安定性を比較した。

その結果、第42図、第43図に示す通りで、第42図は80℃条件下でのミデカマイシンの力価残存率を示すもので、図中○-○はマイクロカプセル錠剤の場合を示し、●-●は普通錠剤の場合を示す。また第43図は40℃、相対湿度75%の条件下でのミデカマイシンの力価残存率を示すもので、図中△-△はマイクロカプセル錠剤の場合を示し、▲-▲は普通錠剤の場合を示す。

TMS-19-Q錠剤の場合、80℃条件下4週目では、普通錠剤の力価残存率が約45%であるに対しマイクロカプセル錠剤は約60%であつた。また40℃、相対湿度75%条件下4週目で

は、普通錠剤の力価残存率が約50%であるに対し、マイクロカプセル錠剤ではわずかに10%程度の力価低下しか認められず、溶解促進剤の被覆の効果は、特に後者の条件で大きく現われたものであつた。またミデカマイシン錠剤の場合においても、80℃、および40℃、相対湿度75%の条件とも、TMS-19-Qと同様の結果であつた。

これらの結果から、被覆した溶解促進剤を用いることによつて、各目的とする経口用製剤の安定性を著明に改善することができたものである。

実施例55

〔造粒物A組成〕

| | |
|----------|--------|
| TMS-19-Q | 105.3g |
| 経質無水クイ酸 | 15.0g |
| グリシン | 70.0g |
| H P M C | 7.0g |

〔造粒物B組成〕

| | |
|---------|--------|
| グリシン | 100.0g |
| 無水クエン酸 | 35.0g |
| 経質無水クイ酸 | 10.0g |

| | |
|--------------|--------|
| H R M C | 5.0g |
| エチルセルロース | 30.0g |
| 〔賦形剤等〕 | |
| L-H P C | 30.0g |
| アビセル pH 301 | 6.7g |
| ステアリン酸マグネシウム | 6.0g |
| 合 計 | 420.0g |

各々実施例54および参考例3と同様に行なつて得られた造粒物Aおよび造粒物B、さらにL-H P C、アビセル pH 301、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、この混合末をザナシーL2-64で硬カプセルに充填して1カプセル(420mg)当りT M S-19-Q100mg力価、グリシン170mg、クエン酸35mgを含有するカプセル剤を得た。

このカプセル剤2カプセルのスターラー法による溶出率は、各pHとも15分値で95%以上を示した。

実施例56

〔造粒物A組成〕

| | |
|---------|--------|
| ミデカマイシン | 100.0g |
| 軽質無水ケイ酸 | 27.1g |
| グリシン | 30.0g |
| H P M C | 7.0g |

〔造粒物B組成〕

| | |
|--------------|--------|
| グリシン | 140.0g |
| 無水クエン酸 | 35.0g |
| 軽質無水ケイ酸 | 7.0g |
| H P M C | 3.5g |
| エチルセルロース | 37.1g |
| 〔賦形剤等〕 | |
| L-H P C | 40.0g |
| アビセル pH 301 | 13.3g |
| ステアリン酸マグネシウム | 10.0g |
| 合 計 | 450.0g |

ミデカマイシン、軽質無水ケイ酸、グリシンからなる混合末に、10% (w/w) H P M C水溶液を加えて練合し、次いで乾燥した後24メッシュ篩で篩過して造粒物Aを得た。

この造粒物A、および後述参考例3と同様にし

て得られた造粒物B、さらにL-H P C、アビセル pH 301、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、この混合末を14×8mmに成形圧縮打錠して1錠(450mg)当りミデカマイシン100mg力価、グリシン170mg、クエン酸35mgを含有する錠剤を得た。

この錠剤2錠のスターラー法による溶出率は、各pHとも15分値で95%以上の良好な溶出率を示した。

実施例57

〔造粒物A組成〕

| | |
|---------|--------|
| ミデカマイシン | 100.0g |
| 軽質無水ケイ酸 | 15.0g |
| グリシン | 70.0g |
| H P M C | 7.0g |

〔造粒物B組成〕

| | |
|---------|--------|
| グリシン | 100.0g |
| 無水クエン酸 | 35.0g |
| 軽質無水ケイ酸 | 10.0g |
| H P M C | 5.0g |

| | |
|--------------|--------|
| エチルセルロース | 30.0g |
| 〔賦形剤等〕 | |
| L-H P C | 30.0g |
| アビセル pH 301 | 6.7g |
| ステアリン酸マグネシウム | 6.0g |
| 合 計 | 420.0g |

各々実施例56および参考例3と同様に行なつて得られた造粒物Aおよび造粒物B、さらにL-H P M C、アビセル pH 301、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、この混合末をザナシーL2-64で硬カプセルに充填して1カプセル(420mg)当りミデカマイシン100mg力価、グリシン170mg、クエン酸35mgを含有するカプセル剤を得た。

このカプセル剤2カプセルのスターラー法による溶出率は、各pHをも15分値で95%以上の良好な溶出率を示した。

次いで本発明に用いられる被覆された溶解促進剤の製造方法、用いられる溶解促進剤、被覆形成のための製膜性物質の例を具体的に挙げるが、これらは例示であつて何んら本発明に用いられる溶

解促進物質、製膜性物質、製造方法を限定するものではない。

参考例 1

シクロヘキサン 200 ml にエチルセルロース 5.0 g を加え、加温溶解した後、無水クエン酸 15.0 g を加えて攪拌し、次いで徐々に放冷した後デカントして析出物を得た。次いでこれを洗浄後通風乾燥してエチルセルロースで被覆したクエン酸の造粒物 20 g を得た。

参考例 2

エチルセルロース 4.0 g を溶解したアセトン 80 ml に、無水クエン酸 12.0 g を加えて攪拌した。一方、流動パラフィン液 300 ml にステアリン酸マグネシウム 2.0 g を加えて分散した後、これに、上記のアセトン液を徐々に加え、室温で一昼夜攪拌した。攪拌後デカント析出物を回収し、これを洗浄後通風乾燥してエチルセルロースで被覆したクエン酸の造粒物を得た。

参考例 3

グリシン 140.0 g、無水クエン酸 35.0 g および

軽質無水ケイ酸 7.0 g からなる混合末を 5 重 (w/w) HPMC 水溶液を噴霧結合剤として流動層造粒機にて造粒し、次いで乾燥後 50 メッシュ篩で篩過を行なつて造粒物を得た。次いで、シクロヘキサン 200 ml にエチルセルロース 3.0 g を加えて加温溶解した後、これに、上記の造粒物 15.0 g を加えて攪拌後徐々に放冷し、次いでデカントにて析出物を得、これを洗浄後通風乾燥してクエン酸を含有するエチルセルロースで被覆した造粒物を得た。

参考例 4

参考例 3 と同様にして流動層造粒機を用いて得られた造粒物 12.0 g を、エチルセルロース 4.0 g を溶解したアセトン 80 ml に加えて攪拌した。一方、流動パラフィン 300 ml にステアリン酸マグネシウム 2.0 g を加えて分散した後これに、上記のアセトン液を徐々に加えて室温で一昼夜攪拌した。攪拌後デカントにて析出物を回収し、これを洗浄後通風乾燥してクエン酸を含有するエチルセルロースで被覆した造粒物を得た。

参考例 5

シクロヘキサン 200 ml にエチルセルロース 5.0 g を加えて加温溶解した後、酒石酸 15.0 g を加えて徐々に攪拌後徐々に放冷し、デカントして析出物を得、これを洗浄後通風乾燥してエチルセルロースで被覆した酒石酸の造粒物 20 g を得た。

参考例 6

グリシン 140.0 g、酒石酸 35.0 g および軽質無水ケイ酸 7.0 g からなる混合物を 5 重 (w/w) HPMC 水溶液を噴霧結合剤として流動層造粒機にて造粒し、乾燥後 50 メッシュ篩で篩過して造粒物を得た。次いでシクロヘキサン 200 ml にエチルセルロース 3.0 g を加え加温溶解した後上記の造粒物 15.0 g を加えて攪拌し、次いで徐々に放冷した後デカントして析出物を得、これを洗浄後通風乾燥して酒石酸を含有するエチルセルロースで被覆された造粒物を得た。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図はミデカマイシンの安定性の経時変化お

よびミデカマイシンの分解によつて生じた成分の生成比率の経時変化、さらにグリシン添加によるミデカマイシンの安定化曲線を示し、第 2 図はリン酸カルシウム添加によるミデカマイシンの安定化曲線を示し、第 3 図はクエン酸トリナトリウム塩添加によるミデカマイシンの安定化曲線を示し、第 4 図は L-アスパラギン酸モノナトリウム塩添加によるミデカマイシンの安定化曲線を示し、第 5 図は L-グルタミン酸モノナトリウムの安定化曲線を示し、第 6 図はジョサマイシンの安定性の経時変化、およびジョサマイシンの分解によつて生じた成分の生成比率の経時変化、さらにグリシン添加によるジョサマイシンの安定化曲線を示し、第 7 図はリン酸カルシウム添加によるジョサマイシンの安定化曲線を示し、第 8 図はクエン酸トリナトリウム塩添加によるジョサマイシンの安定化曲線を示し、第 9 図は L-アスパラギン酸モノナトリウム塩添加によるジョサマイシンの安定化曲線を示し、第 10 図は L-グルタミン酸モノナトリウム塩添加によるジョサマイシンの安定化曲線

を示し、第11図は9-プロピオニルジョサマイシンの安定性の経時変化、および9-プロピオニルジョサマイシンの分解によつて生じた成分の生成比率の経時変化、さらにグリシン添加による9-プロピオニルジョサマイシンの安定化曲線を示し、第12図はリン酸カルシウム添加による9-プロピオニルジョサマイシンの安定化曲線を示し、第13図はクエン酸トリナトリウム塩添加による9-プロピオニルジョサマイシンの安定化曲線を示し、第14図はL-アスパラギン酸モノナトリウム塩添加による9-プロピオニルジョサマイシンの安定化曲線を示し、第15図はL-グルタミン酸モノナトリウム塩添加による9-プロピオニルジョサマイシンの安定化曲線を示し、第16図はTMS-19-Qの安定性の経時変化、およびTMS-19-Qの分解によつて生じた成分比率の経時変化、さらにグリシン添加によるTMS-19-Qの安定性曲線を示し、第17図はリン酸カルシウム添加によるTMS-19-Qの安定性曲線を示し、第18図はクエン酸トリナトリウム

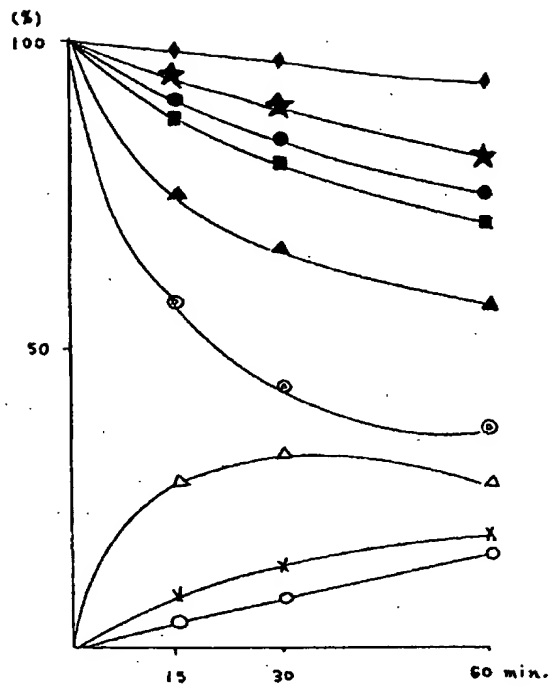
塩添加によるTMS-19-Qの安定性曲線を示し、第19図はL-アスパラギン酸モノナトリウム塩添加によるTMS-19-Qの安定性曲線を示し、第20図はL-グルタミン酸モノナトリウム塩添加によるTMS-19-Qの安定性曲線を示し、第21図は9,3-ジアセチルミデカマイシンの安定性の経時変化、および9,3-ジアセチルミデカマイシンの分解によつて生じた成分の生成比率の経時変化、さらにグリシン添加による9,3-ジアセチルミデカマイシンの安定性曲線を示し、第22図はリン酸カルシウム添加による9,3-ジアセチルミデカマイシンの安定性曲線を示し、第23図はクエン酸トリナトリウム塩添加による9,3-ジアセチルミデカマイシンの安定性曲線を示し、第24図はL-アスパラギン酸モノナトリウム塩添加による9,3-ジアセチルミデカマイシンの安定性曲線を示し、第25図はL-グルタミン酸モノナトリウム塩添加による9,3-ジアセチルミデカマイシンの安定性曲線を示し、第26図はTMS-19-QのpHに対する溶出曲線を示

し、第27図はTMS-19-Qのクエン酸量に対する溶出曲線を示し、第28図はTMS-19-Qの酒石酸量に対する溶出曲線を示し、第29図はTMS-19-Q錠を用いたビーグル犬による血中濃度曲線を示し、第30図はTMS-19-Q錠を用いた人による血中濃度曲線を示し、第31図はTMS-19-Q錠を用いた無酸症群による血中濃度曲線を示し、第32図はミデカマイシンのpHに対する溶出曲線を示し、第33図は9-プロピオニルジョサマイシンのpHに対する溶出曲線を示し、第34図はジョサマイシンpHに対する溶出曲線を示し、第35図は9,3-ジアセチルミデカマイシンのpHに対する溶出曲線を示し、第36図はTMS-19-Qのマイクロカプセル錠剤と普通錠剤の80℃条件下での力価残存率を示し、第37図はTMS-19-Qのマイクロカプセル錠剤と普通錠剤の40℃、相対湿度75%条件下での力価残存率を示し、第38図はミデカマイシンのマイクロカプセル錠剤と普通錠剤の80℃条件下での力価残存率を示し、第39図はミデ

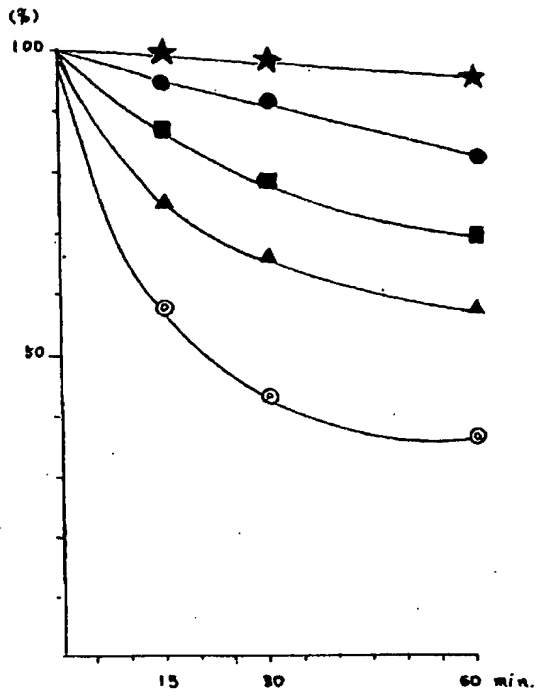
カマイシンのマイクロカプセル錠剤と普通錠剤の40℃、相対湿度75%条件下での力価残存率を示し、第40図はTMS-19-Qのマイクロカプセル錠剤と普通錠剤の80℃条件下での力価残存率を示し、第41図はTMS-19-Qのマイクロカプセル錠剤と普通錠剤の40℃、相対湿度75%での力価残存率を示し、第42図はミデカマイシンのマイクロカプセル錠剤と普通錠剤の80℃条件下での力価残存率を示し、第43図はミデカマイシンのマイクロカプセル錠と普通錠剤の40℃、相対湿度の条件下での力価残存率を示す。

特許出願人 東洋醸造株式会社
代表者 伊東 富士馬

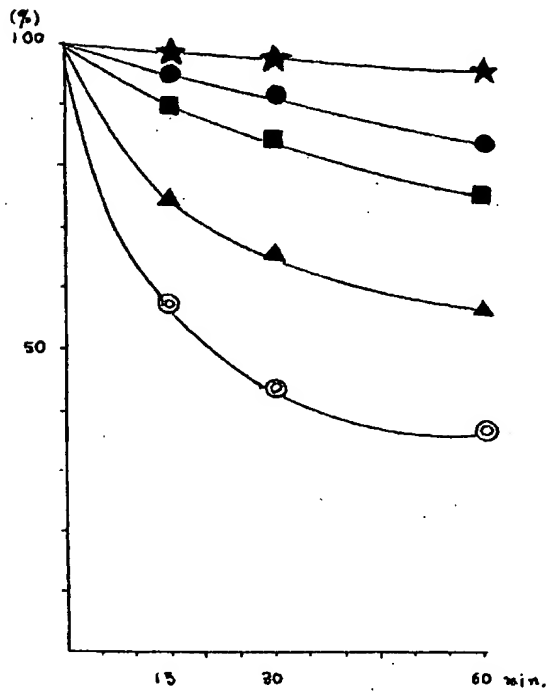
第 1 図



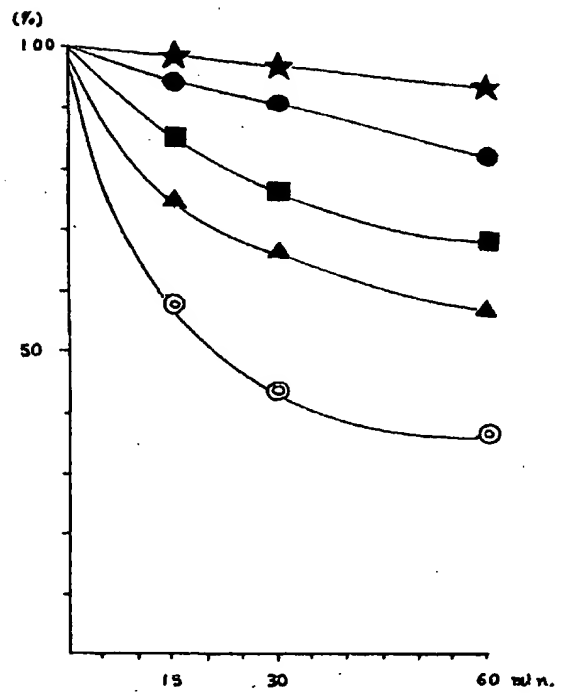
第 2 図



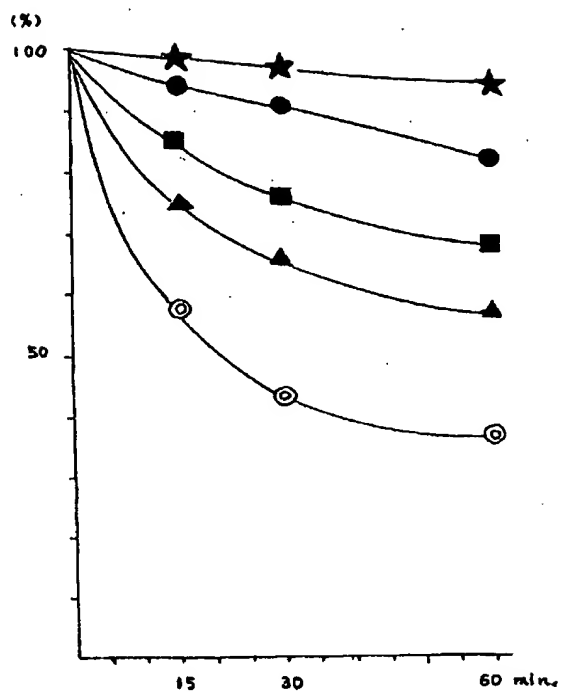
第 3 図



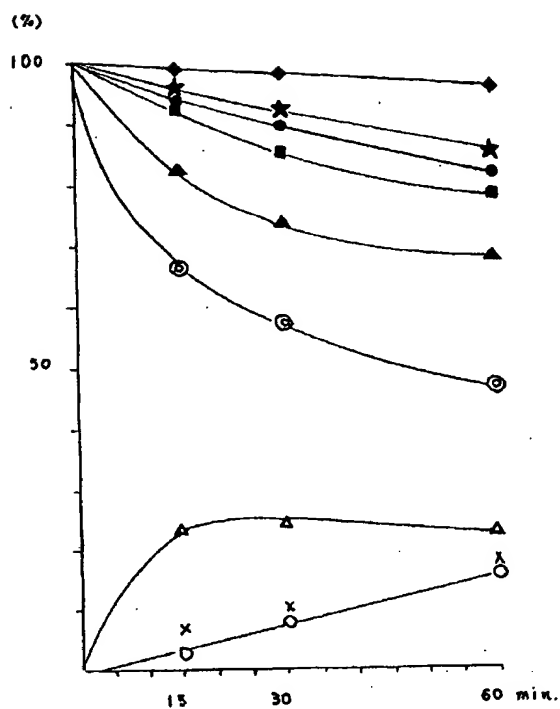
第 4 図



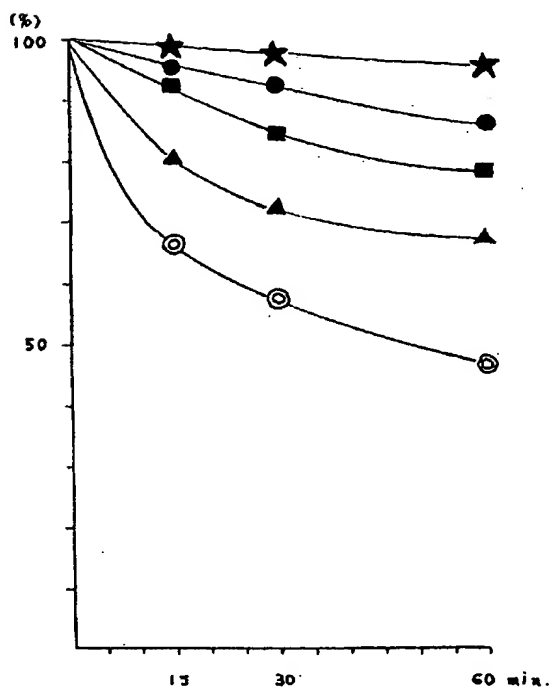
第 5 圖



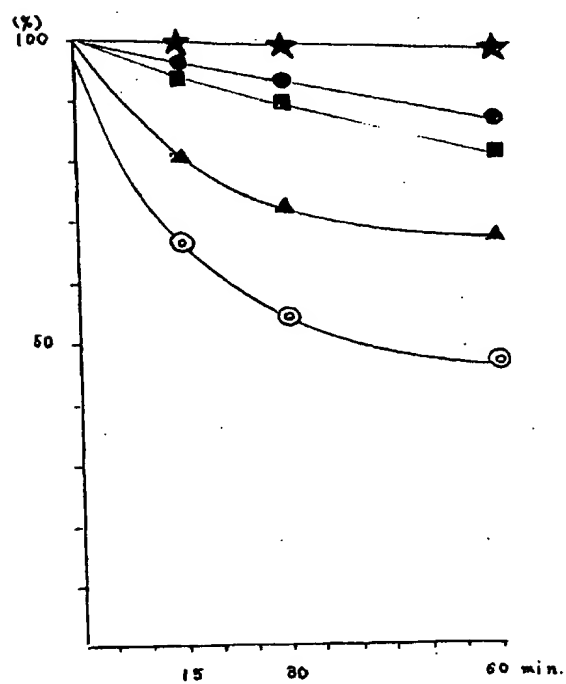
第 6 圖



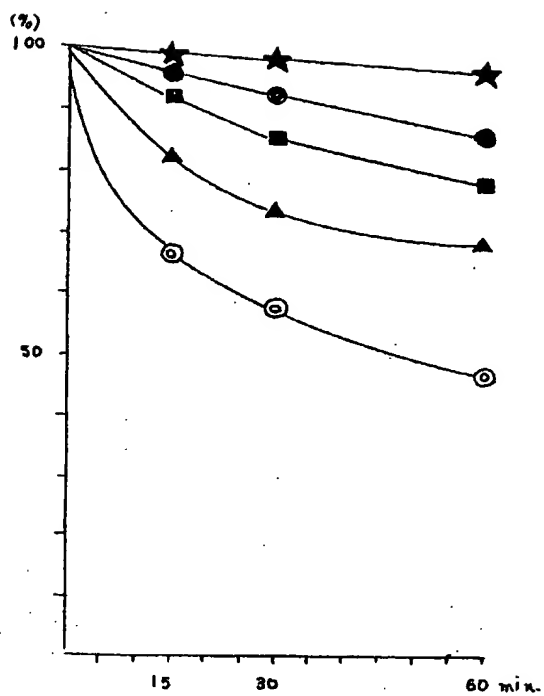
第 7 圖



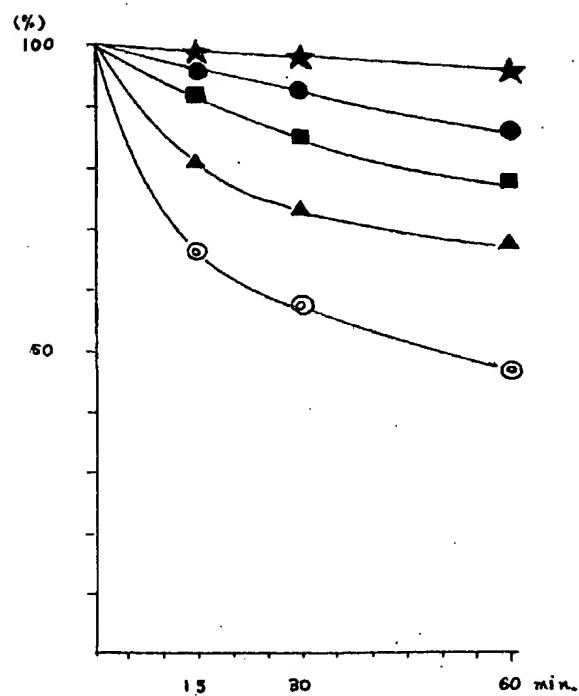
第 8 圖



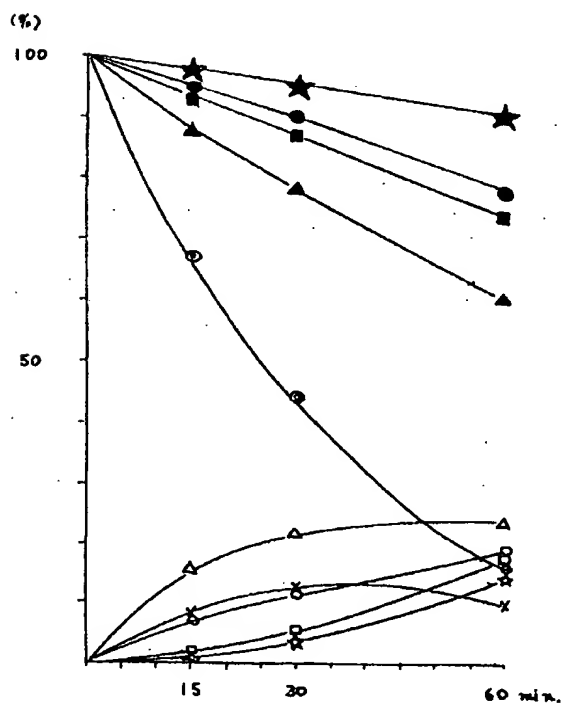
第 9 圖



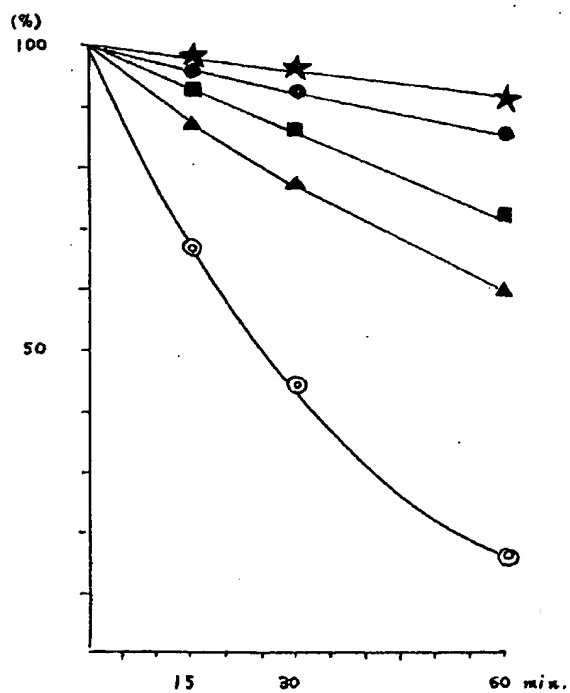
第 10 圖



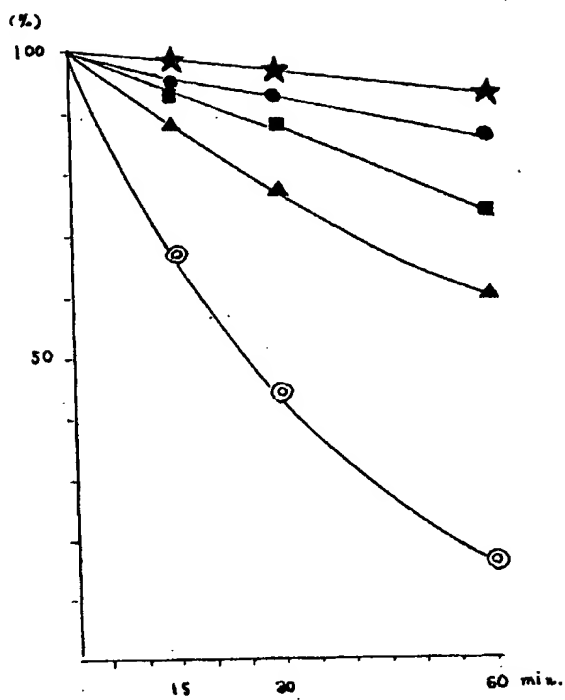
第 11 圖



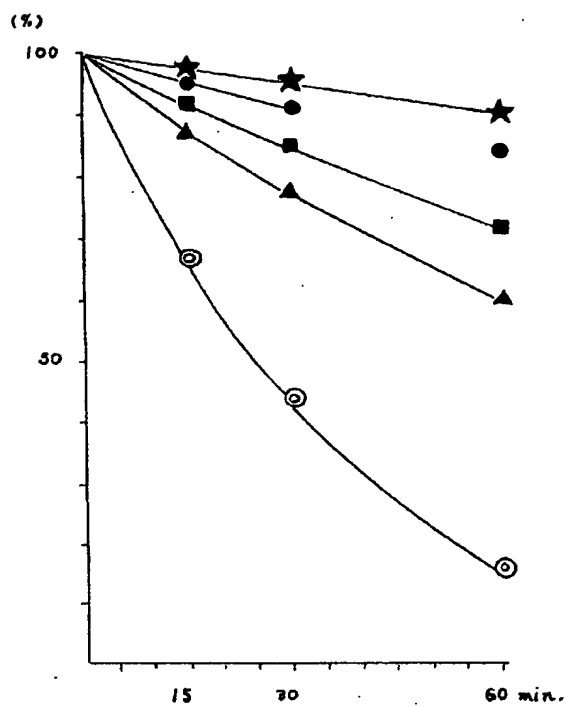
第 12 圖



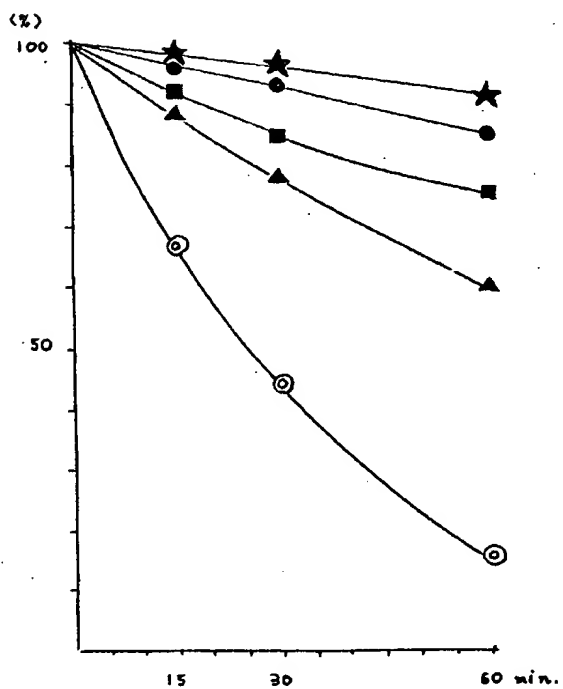
第 12 圖



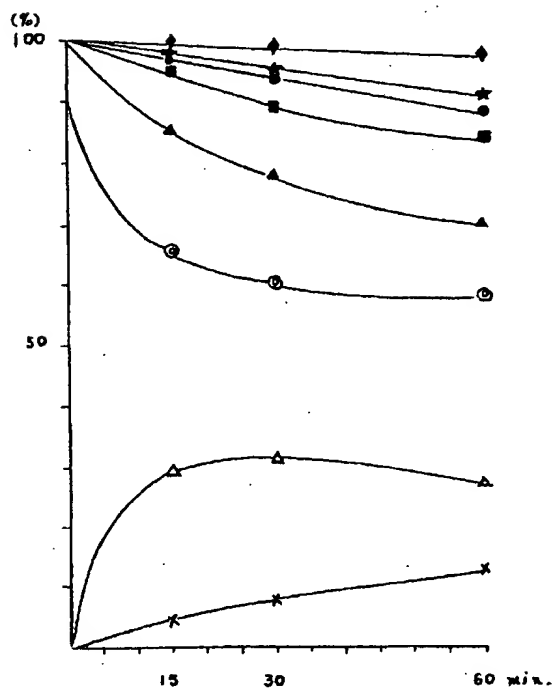
第 14 圖



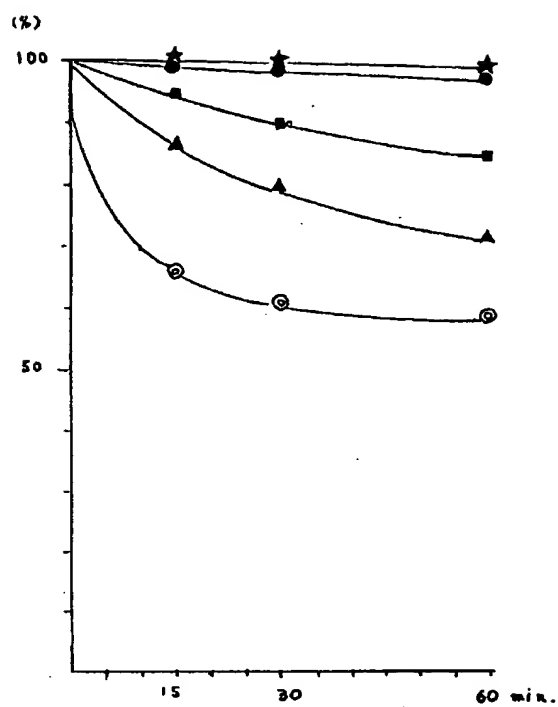
第 15 圖



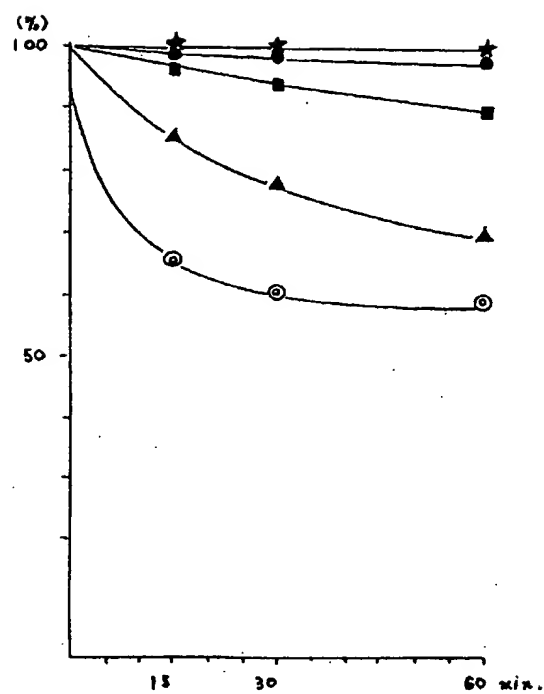
第 16 圖



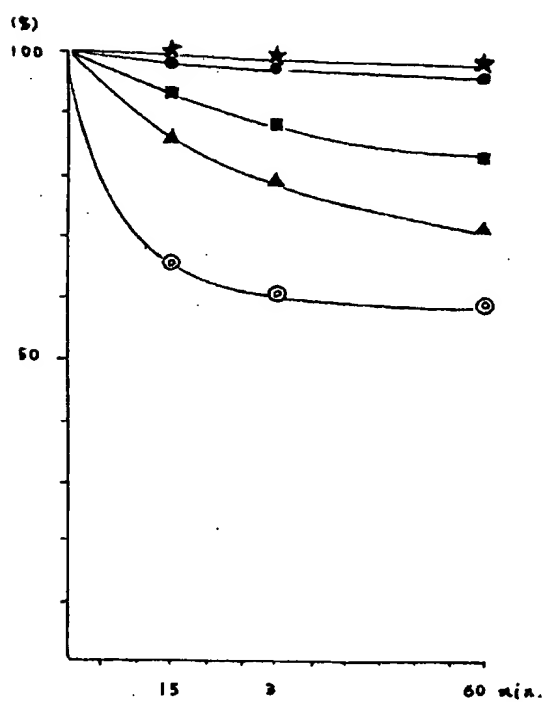
第 17 圖



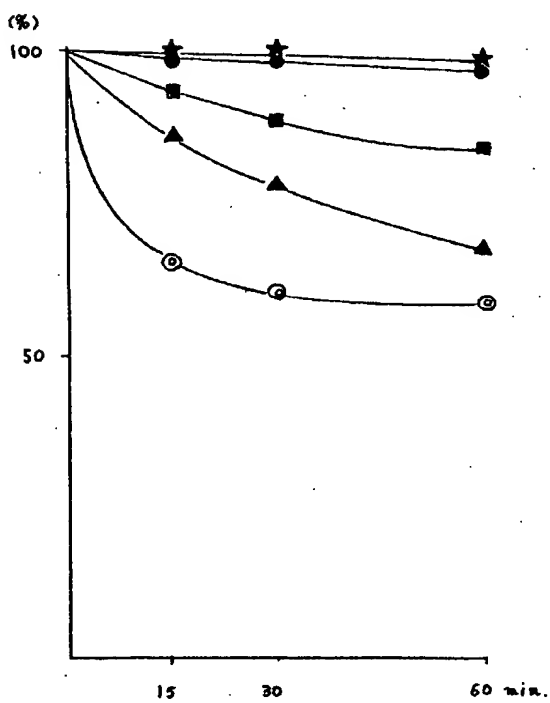
第 18 圖



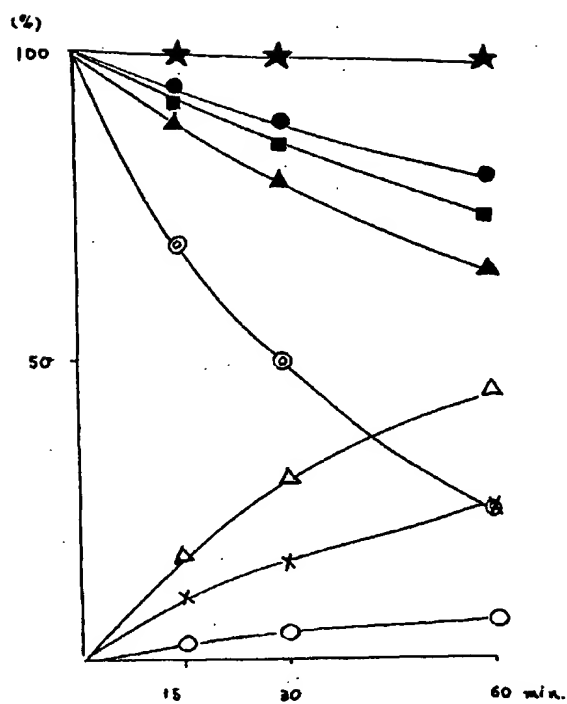
第 19 圖



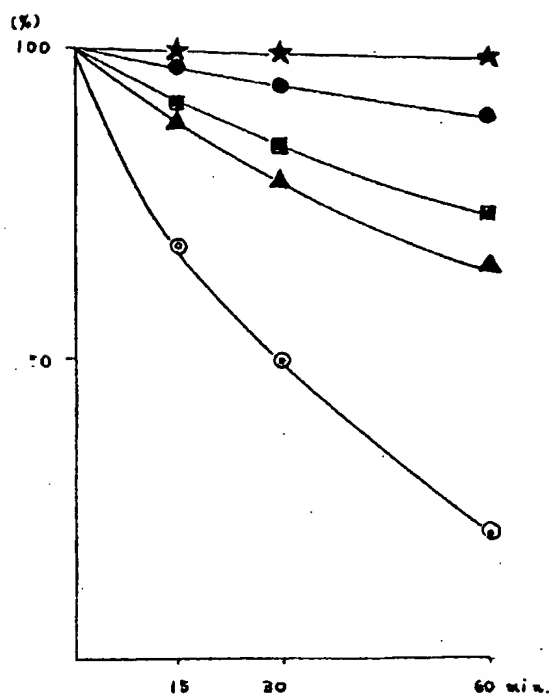
第 20 圖



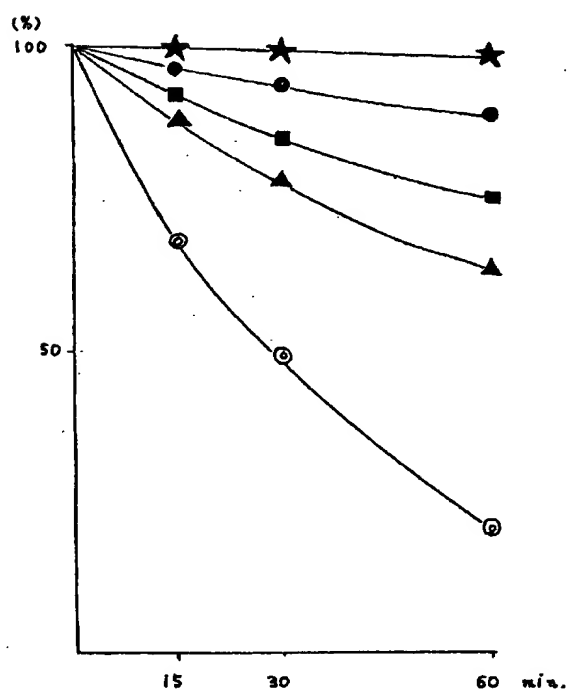
第 21 圖



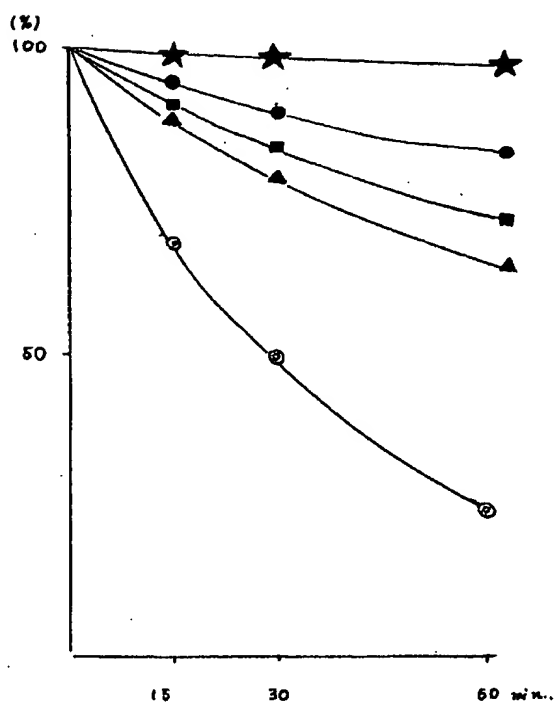
第 22 圖



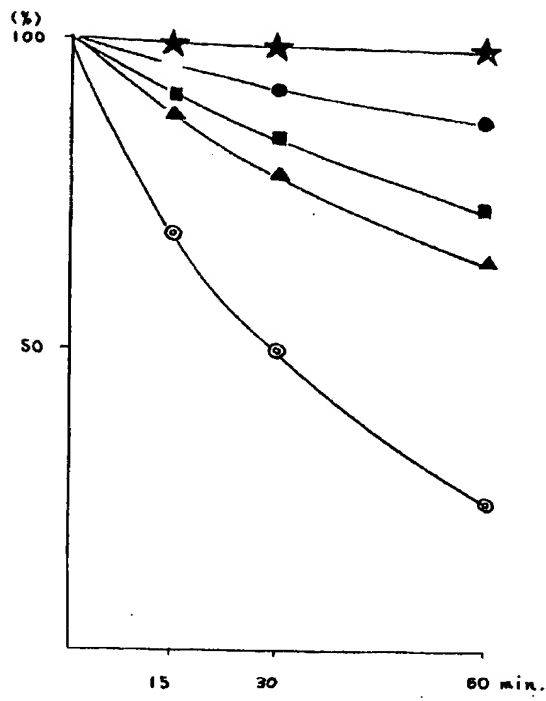
第 23 圖



第 24 圖

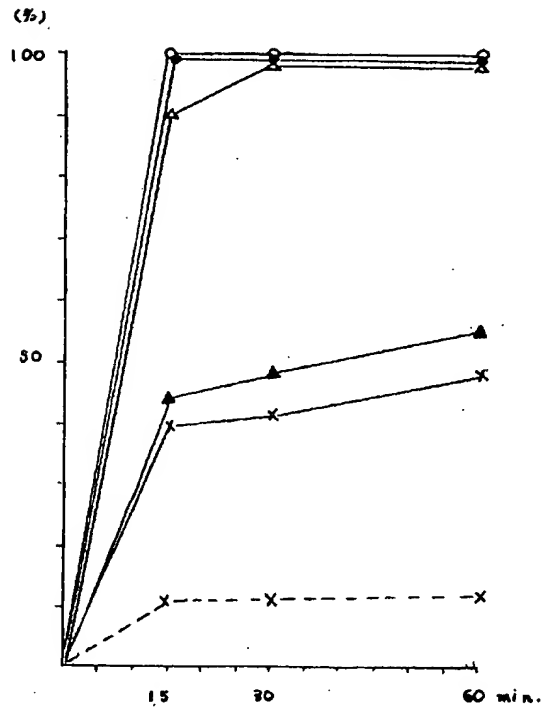


第 25 圖

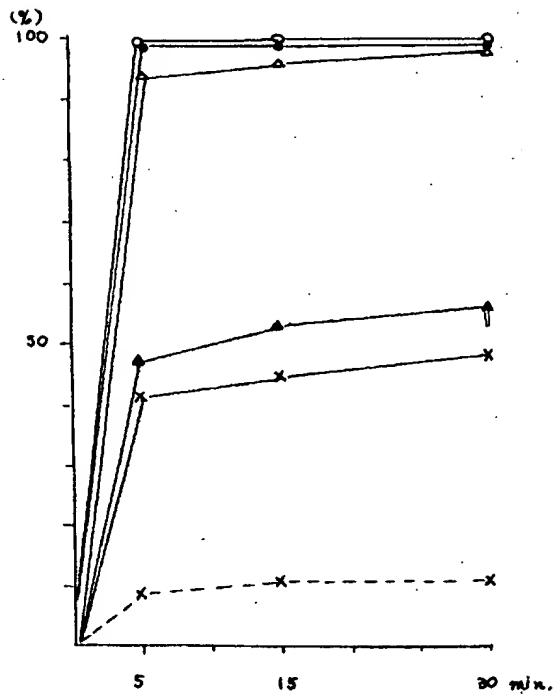


特開昭59-175414(38)

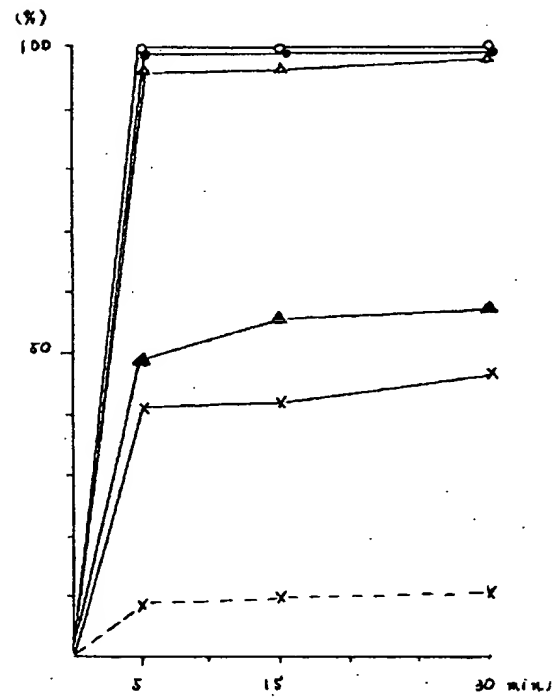
第 26 圖



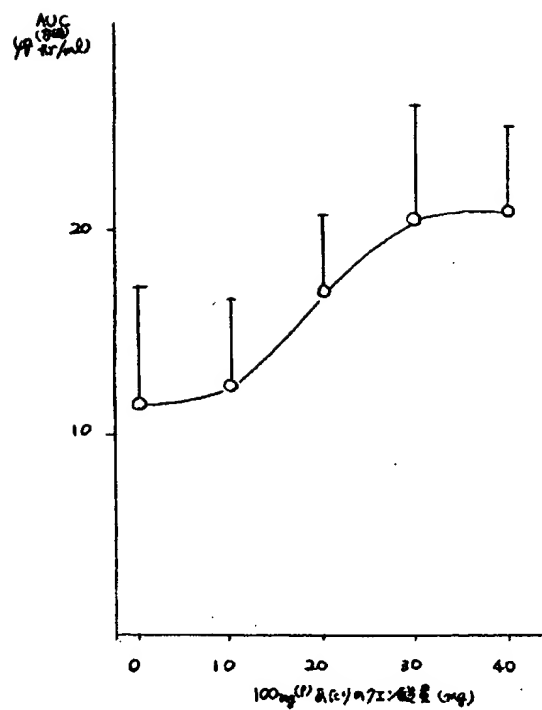
第 27 圖



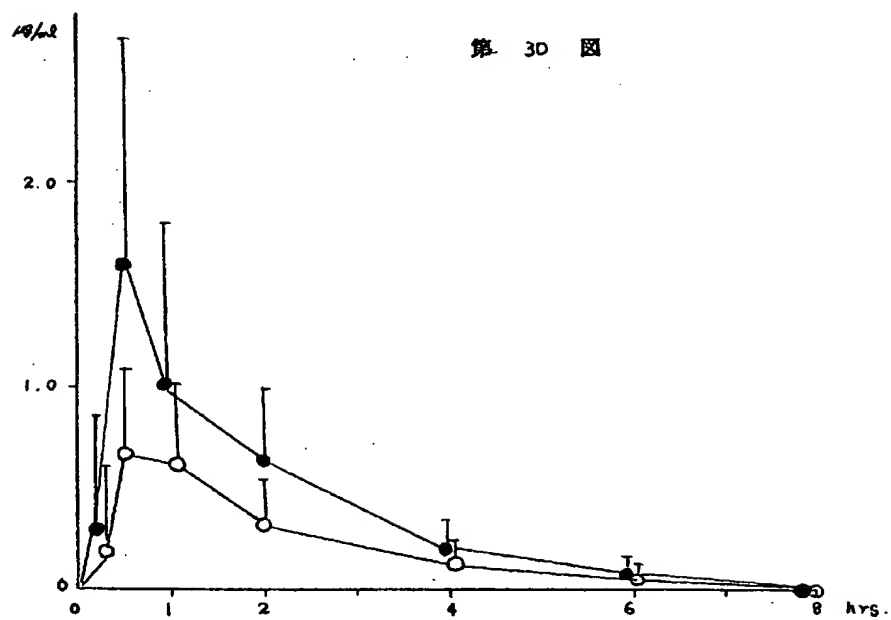
第 28 圖



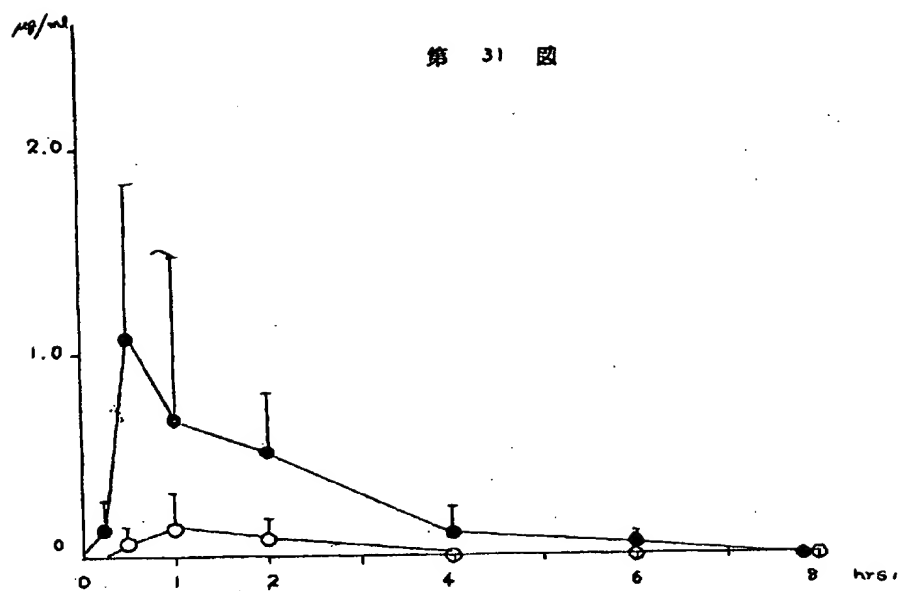
第 29 図



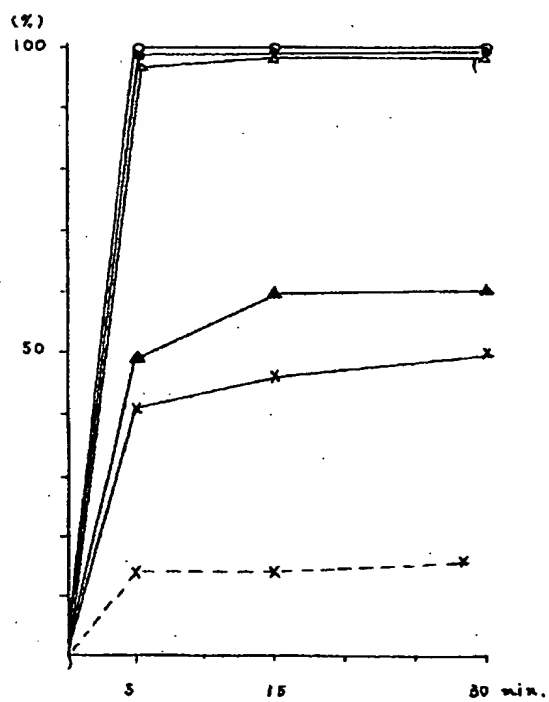
第 30 図



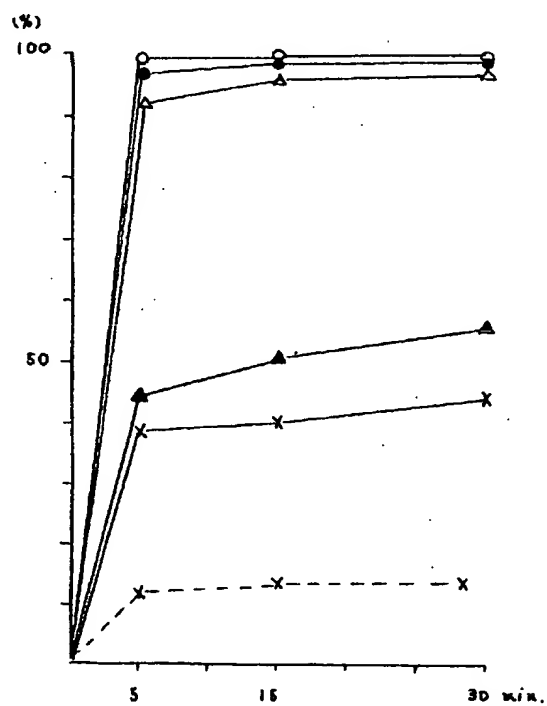
第 31 圖



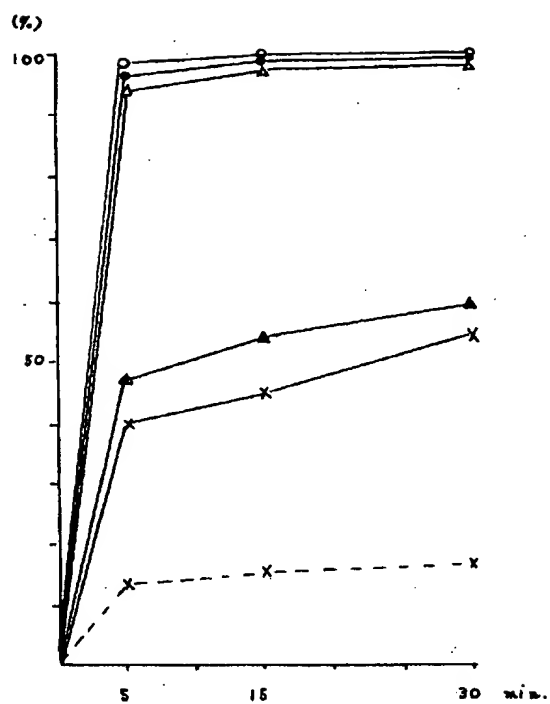
第 32 圖



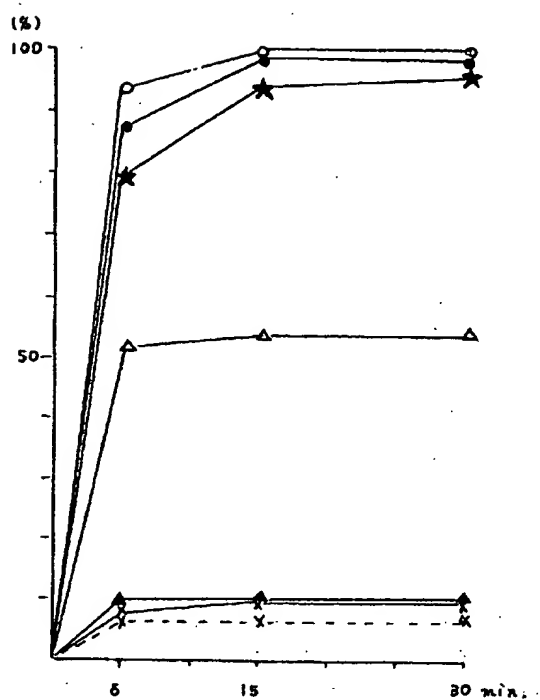
第 33 圖



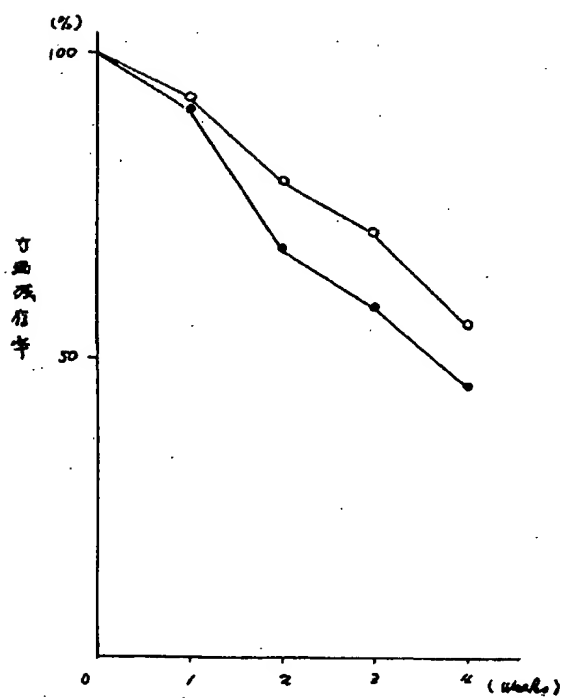
第 34 圖



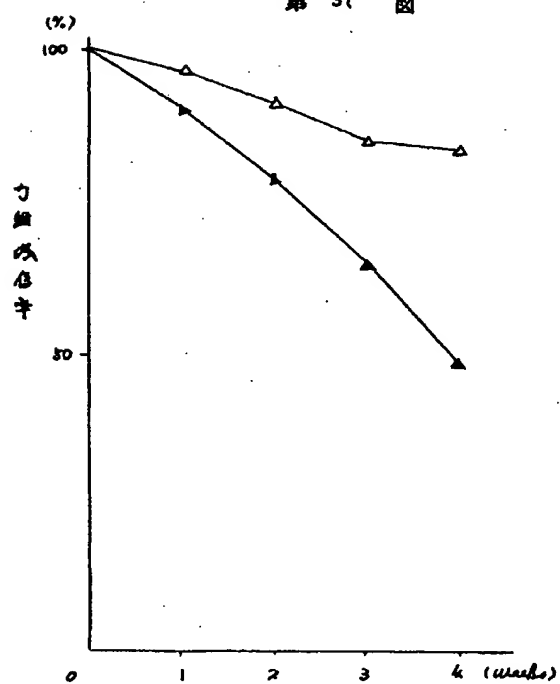
第 35 圖



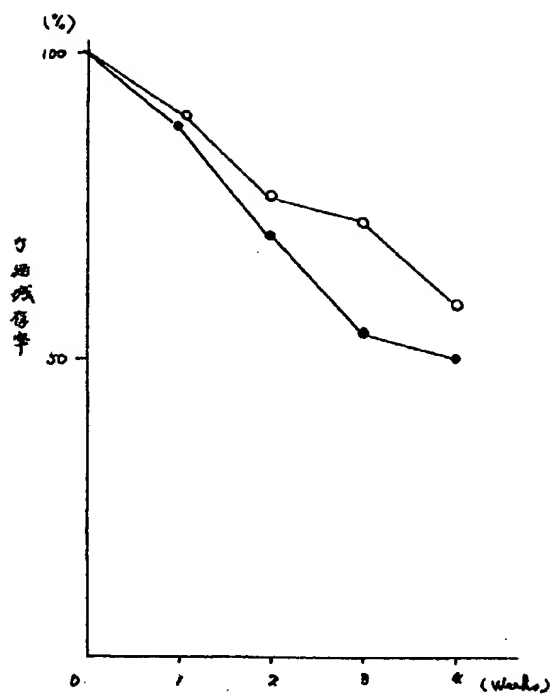
第 36 圖



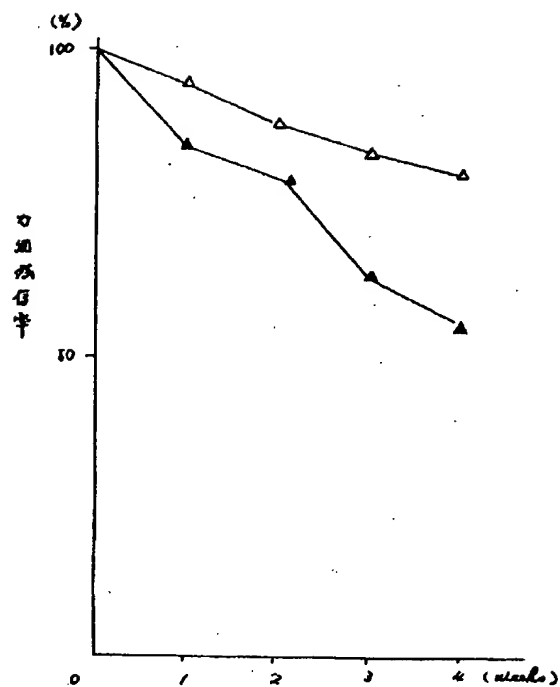
第 37 圖



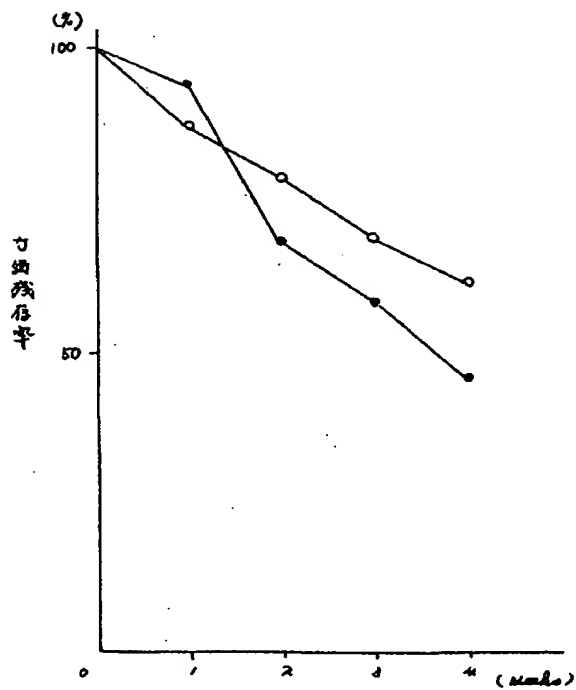
第 38 圖



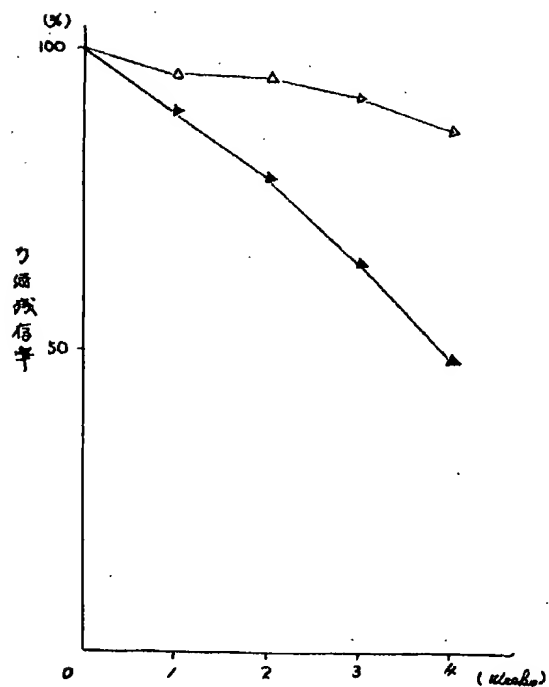
第 39 圖



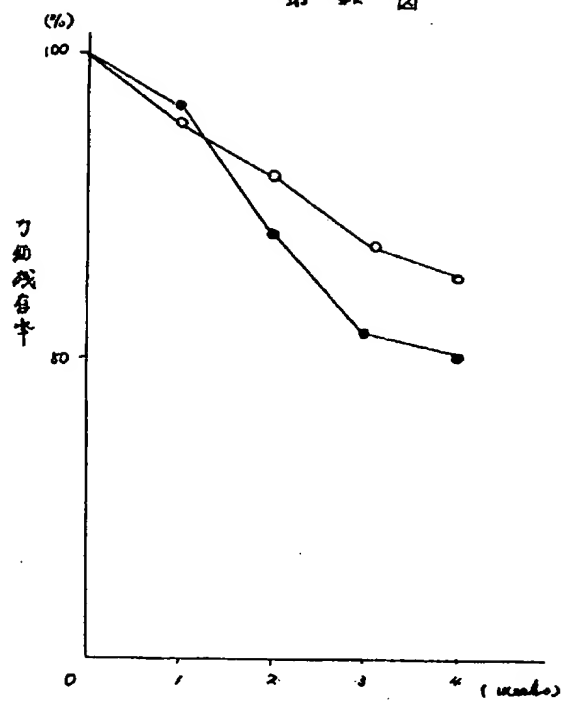
第 40 圖



第 41 圖



第 42 図



第 43 図

